

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vibegron

OBGEMSA 75 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 juillet 2025

- Hyperactivité vésicale
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte ».

Place dans la stratégie thérapeutique	La commission considère que le vibegron (OBGEMSA) est une option thérapeutique dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte, notamment lorsque les anticholinergiques sont mal tolérés ou contre-indiqués.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – de la faible efficacité observée par rapport au placebo dans une étude de phase III en double aveugle (Etude EMPOWUR - NCT03492281, RVT-901-3003) réalisée chez 1 518 patients adultes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (HAV) après 12 semaines de traitement, sur la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron de -0,5 IC95% [-0,8 ; -0,2] ; $p < 0,001$ et sur la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron de -0,6 IC95% [-0,9 ; -0,3] ; $p < 0,001$, – d'un profil de tolérance du vibegron qui semble globalement favorable et différent de celui problématique des anticholinergiques, – des limites de l'évaluation (données de qualité de vie en faveur du vibegron mais avec une taille d'effet modeste, à court terme et contre placebo, absence d'évaluation versus anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques),


– des résultats de la comparaison indirecte ne permettant pas d'établir la supériorité ou la non-infériorité du vibegron par rapport aux anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres,

la Commission considère qu'OBGEMSA (vibegron) 75 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte.

Population cible	La population cible serait de l'ordre de 700 000 patients.
Demande de données	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude EMPOWUR (NCT03492281, RVT-901-3003)	9
3.2.2 Autres données	14
3.2.3 Données issues de comparaisons indirectes	18
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données issues du RCP	19
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	19
3.3.3 Données issues des PSUR (<i>Periodic Safety Update Reports</i>)	19
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « OBGEMSA est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vibegron (G04BD15) OBGEMSA 75 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon rond polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 303 015 3 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pierre Fabre Médicament (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 27/06/2024 Spécificités : médicament sous surveillance renforcée ¹
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 75 mg une fois par jour. « Pour plus de précisions, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Le vibegron est un agoniste sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques humains.
Mécanisme d'action	L'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques situés dans le muscle détrusor de la vessie augmente la capacité vésicale en relaxant le muscle lisse détrusor pendant le remplissage de la vessie.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Prise en charge en cours d'évaluation en Espagne, en Italie et au Pays-Bas. – Pris en charge au Royaume-Uni dans l'indication : « Vibegron est recommandé comme option pour traiter les symptômes du syndrome de la vessie hyperactive chez les adultes. Il n'est recommandé que si les médicaments antimuscariniques ne conviennent pas, ne sont pas assez efficaces ou ont des effets secondaires inacceptables. » – Prise en charge en cours en Allemagne : IQWIG a considéré que OBGEMSA apportait un « minor added benefit » uniquement chez les patients de plus de 65 ans ² . L'avis du G-BA n'est pas encore disponible. – Aux Etats-Unis l'AMM obtenue depuis 2020 est dans « le traitement de l'hyperactivité vésicale avec des symptômes d'incontinence urinaire avec impériosité, d'urgenterie, et de fréquence urinaire chez l'adulte ».

¹ Pour certains médicaments, les autorités souhaitent disposer de données complémentaires sur leur utilisation à long terme.

² Avis IQWIG de la spécialité OBGEMSA : [\[A25-39\] Vibegron \(overactive bladder\) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V](#)

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 11 juin 2025.
 - Date d'adoption : 25 juin 2025.
 - Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 23 juillet 2025.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de la Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens (FFGP)
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) est un syndrome clinique caractérisé par une urgence urinaire (c'est-à-dire un désir soudain et impérieux d'uriner, difficile à différer), avec ou sans incontinence urinaire d'urgence, et généralement accompagné d'une pollakiurie et d'une nycturie en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes.

L'incontinence urinaire d'urgence est la perte involontaire d'urine accompagnée d'une urgence (HAV « humide »), présente chez environ un tiers des patients souffrant d'hyperactivité vésicale. En l'absence d'incontinence, l'hyperactivité vésicale est appelée hyperactivité vésicale « sèche ». L'incontinence urinaire d'urgence se distingue de l'incontinence urinaire d'effort, qui se traduit par une perte involontaire d'urine lors d'un effort ou d'une activité physique (par exemple activités sportives), ou lors d'un éternuement ou d'une toux. Lorsque les deux composantes sont présentes, on parle d'incontinence urinaire mixte, la composante prédominante étant soit l'urgence, soit l'effort. D'un point de vue physiopathologique, l'ensemble des symptômes de l'hyperactivité vésicale suggère une hyperactivité du détrusor, qui peut être intrinsèque ou secondaire à des affections neurologiques telles qu'un accident vasculaire cérébral ou une lésion de la moelle épinière.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenturie occupe le statut de symptôme-pivot puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés (Figure 1).

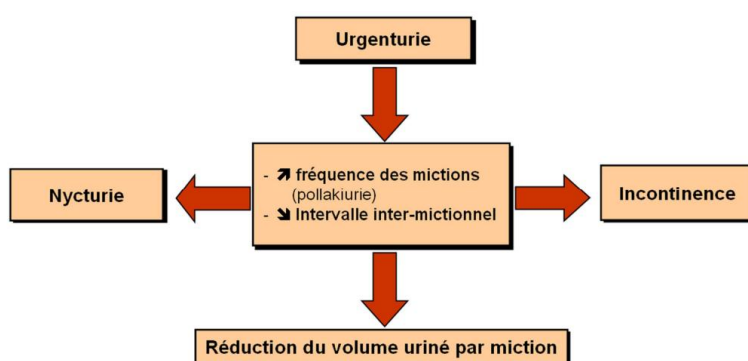


Figure 1 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (d'après Chapple 2005³)

³ Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2005; 48:873-4.

Les facteurs de risque de l'hyperactivité vésicale sont notamment l'âge, une ou des grossesses antérieures, des antécédents d'accouchement par voie vaginale et de traumatismes gynéco-obstétricaux, des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale, l'obésité, l'activité physique intensive et une énurésie dans l'enfance⁴.

Épidémiologie

Selon le public assessment report de OBGEMSA⁵, « le syndrome de la vessie hyperactive » (HAV) est une maladie fréquente chez les adultes d'âge moyen et les personnes âgées. La prévalence de l'HAV chez l'adulte est difficile à estimer en raison de son impact social négatif, et la plupart des patients concernés ne consultent pas de médecin. Cependant, l'HAV est très répandue et pourrait toucher un adulte sur sept (hommes et femmes) en Europe et en Amérique du Nord. Cette prévalence augmente avec l'âge, et l'HAV touche environ un tiers des adultes de plus de 75 ans^{6,7,8}. Une revue récente analysant cinq études clés sur l'épidémiologie de l'HAV dans plusieurs pays d'Europe, des États-Unis et du Canada a montré que la prévalence chez l'adulte variait de 11,8 % à 35,6 % dans l'UE et aux États-Unis⁹. Selon des études européennes, environ 36 % des hommes et 43 % des femmes de plus de 40 ans présentent des symptômes d'hyperactivité vésicale⁶.

En France le syndrome d'HAV affecte 14% de la population générale et cette prévalence augmente avec l'âge. A partir de 75 ans, il est estimé qu'un tiers de la population en est atteinte¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles pour traiter les symptômes de l'hyperactivité vésicale. Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéo-sphinctérienne sont recommandés. Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en 1^{ère} intention. Les traitements comportementaux, la rééducation périnéo-sphinctérienne et l'électrostimulation fonctionnelle, la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent également être envisagés comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire.

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut également être proposé en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation. Selon une méta-analyse¹¹ Cochrane, une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire a été observée quand les anticholinergiques étaient associés à une rééducation, par rapport à la rééducation seule. Le traitement anticholinergique n'est prescrit :

- qu'après élimination diagnostique d'une infection urinaire et d'une rétention urinaire ;
- en absence de contre-indications à l'utilisation des anticholinergiques et en l'absence d'un traitement par anti-cholinestérasique déjà en cours.

⁴Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatric Nephrology* 2008;23:541-51.

⁵ CHMP assessment report de la spécialité OBGEMSA (procédure EMEA/H/C/005957/0000) en date du 25/04/2024

⁶ Coyne KS et al. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: Results from EpiLUTS. *BJU Int.* 2011;108:1459-71

⁷ Stewart WF et al., Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World Journal of Urology*, 2003;20: 327-36.

⁸ Milsom I et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87:760-6.

⁹ Eapen RS et al. Review of the epidemiology of overactive bladder, *Research and Reports in Urology*. 2016;8:71-6.

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 11/10/2017 pour BETMIGA

¹¹ RAI BP et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Review* 2012.

La commission de la Transparence a considéré que l'efficacité des 4 anticholinergiques était similaire, avec un meilleur profil de tolérance pour CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine) et TOVIAZ (fésotérodine) par rapport à DITROPAN (oxybutynine), qu'il n'y avait pas de données permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique¹². Le profil de tolérance médiocre de DITROPAN, notamment chez le sujet âgé, soulève des préoccupations. La Commission a estimé que les spécialités VESICARE, CERIS et TOVIAZ constituaient une option thérapeutique dans la prise en charge de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

Suite à la réévaluation de BETMIGA (mirabegron) en 2017, un médicament de la même classe pharmacothérapeutique que OBGEMSA, la Commission a considéré que son SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et que BETMIGA (mirabegron) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique¹⁰.

Le flavoxate (URISPAS) est indiqué dans « l'impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinenances d'effort ». Il s'agit d'un médicament de recours qui peut être utilisé chez la femme en cas de contre-indications, de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques¹³.

La toxine botulinique de type A (BOTOX et DYSPORT) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique, qui représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- **Les anticholinergiques :**

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticholinergique				
CERIS (trospium) Viartis Santé Et ses génériques	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor).	26 juin 2013 (avis de réévaluation)	Modéré	IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN.
VESICARE (solifénacine) Astellas Pharma Et ses génériques	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (HAV).			
TOVIAZ (fésotérodine) Pfizer Et ses génériques	Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.			

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 26/06/2013 pour CERIS, VESICARE, TOVIAZ, DITROPAN

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 06/11/2013 pour URISPAS

DITROPAN (oxybutynine) Cheplapharm France Et ses génériques	Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).	Faible	La Commission ne peut se prononcer
--	--	--------	------------------------------------

DETRUSITOL (toltérodine) a pour indication : « Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. ». Ce médicament n'a jamais été évalué par la Commission de transparence.

- **Chez les patients ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques ou intolérant aux anticholinergiques :**

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux chez les patients ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques ou intolérant aux anticholinergiques

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Médicament inhibiteur de la phosphodiesterase				
URISPAS (Flavoxate) Bouchara-Recordati Et ses génériques	Impériosité urinaire chez la femme, avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort.	06/11/2013 (renouvellement d'inscription)	Modéré	

➔ Traitements non-médicamenteux

Les autres technologies de santé sont représentées par :

- Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel),
- La rééducation périnéo-sphinctérienne,
- La chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance médicamenteux),
- Les traitements palliatifs (protections, poches collectrices...).

NB : Pour rappel la toxine botulique (BOTOX et DYSPORT) est envisagée en 2ème intention en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique, qui représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OBGEMSA (vibegron) dans le traitement des symptômes de l'HAV de l'adulte repose principalement sur les résultats d'une étude pivot d'efficacité de phase III (EMPOWUR), ayant comparé le vibegron au placebo, ainsi que de sa phase d'extension, non comparative visant à évaluer la tolérance.

Le laboratoire a également déposé à l'appui de sa demande d'inscription :

- une étude d'efficacité de phase III (COURAGE) ayant comparé le vibegron au placebo chez les hommes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale et traités par un traitement pharmacologique pour une hypertrophie bénigne de la prostate ; cette étude n'a pas été évaluée par l'EMA. Ces résultats ne sont pas rapportés dans le RCP. Elle sera présentée succinctement.
- une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau (network meta-analysis NMA) entre le vibegron et les anticholinergiques prescrits dans le cadre de la prise en charge du syndrome d'HAV, en termes d'efficacité et de tolérance,
- une étude observationnelle rétrospective sur base de données médico-administrative entre avril 2021 et août 2022, visant à comparer l'observance et la persistance au vibegron, au mirabegron et aux anticholinergiques (darifenacin, fesoterodine, oxybutynine, solifenacin, tolterodine, trospium) en pratique clinique courante aux Etats-Unis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude EMPOWUR (NCT03492281, RVT-901-3003)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer, chez 1 518 patients ayant des symptômes d'HAV, l'efficacité et la tolérance du vibegron chez ceux incontinents à la 12^{ème} semaine de traitement. Cette étude a été conduite dans 199 centres dans 6 pays (176 centres aux Etats-Unis, 7 centres au Canada, 6 centres en Pologne, 5 centres en Hongrie, 3 centres en Lettonie, 2 centres en Lituanie).

Traitements reçus

Les patients remplissant les critères d'éligibilité ont été randomisés selon un ratio 5:4:4 pour recevoir respectivement le vibegron, le placebo ou la toltérodine, en double aveugle sur 12 semaines. Cela faisait suite à une période de run-in de 2 semaines en simple aveugle sous placebo (pour vérifier la compliance au traitement et le recueil des mictions et épisodes). Il y a eu ensuite une période de suivi de 4 semaines pour évaluer la tolérance.

Les patients traités ont reçu :

- groupe vibegron : vibegron 75 mg comprimé + placebo gélule pour correspondre à toltérodine LP 4 mg gélule, une fois par jour.
- groupe placebo : Placebo comprimé pour correspondre à vibegron 75 mg comprimé + placebo gélule pour correspondre à toltérodine LP 4 mg gélule, une fois par jour.
- groupe toltérodine : toltérodine LP 4 mg gélule + placebo comprimé pour correspondre à vibegron 75 mg comprimé, une fois par jour.

La randomisation a été stratifiée selon le type d'hyperactivité vésicale à l'inclusion (avec ou sans incontinence urinaire) et le sexe (femme ou homme), en limitant à 25% les formes sans incontinence urinaire et à 15% d'hommes.

Différentes populations d'analyse sont définies :

- **Population totale d'analyse (FAS)** : tous les patients atteints d'hyperactivité vésicale randomisés qui ont pris au moins une dose du traitement en double aveugle et qui ont rapporté au moins une mesure de miction évaluable depuis l'inclusion.
- **Population totale d'analyse pour l'incontinence urinaire (FAS-I)** : tous les patients de la population FAS avec incontinence urinaire, et au moins une mesure des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité dans le suivi. Les sujets ayant une incontinence ont été définis par $\geq 8,0$ mictions en moyenne par jour et $\geq 1,0$ épisode d'incontinence urinaire en moyenne par jour.

Critères de jugement

L'étude EMPOWUR a 2 co-critères de jugement principaux mesurés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion, dans le groupe vibegron versus placebo :

- variation du nombre moyen de mictions par 24 heures chez tous les patients atteints d'HAV (population FAS) ;
- variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures chez les patients atteints d'HAV avec incontinence urinaire (population FAS-I).

Les critères de jugement secondaires clés (hiérarchisés), évalués également à la 12^{ème} semaine ont été les suivants :

- la variation du nombre moyen d'urgenteries par 24 heures dans la population FAS ;
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 75 % des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité (UUI) par 24 heures (population FAS-I) ;
- le pourcentage de patients ayant une réduction de 100 % des UUI par 24 heures (population FAS-I) ;
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % des épisodes d'urgenterie par 24 heures (population FAS) ;
- la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire sur 24 heures (population FAS-I) ;
- la variation du score d'adaptation obtenu par tous les patients atteints d'HAV au Overactive Bladder Questionnaire Long Form (OAB-q LF) (population FAS) ;
- la variation du volume d'urine moyen par miction (population FAS).

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyses statistiques

Pour contrôler le taux d'erreur global de type I au niveau $\alpha = 0,05$ (bilatéral), les co-critères de jugement principaux devaient être significatifs pour conclure, puis tester les critères secondaires clés selon une procédure hiérarchique.

Un effectif de 500 malades par groupe (vibegron et placebo) permettait d'obtenir une puissance d'environ 98 % pour détecter une différence de 0,6 sur la variation des mictions, à un niveau bilatéral de 0,05, en supposant une estimation de la variabilité de 2,20. Un effectif d'environ 337 sujets avec

incontinence permet une puissance d'environ 98% pour détecter une différence de 0,51 sur la variation des UUI.

Aucune analyse statistique formelle n'a été prédéfinie pour comparer le traitement par Vibegron à celui par toltérodine. Toutes les évaluations entre ces deux groupes de traitement sont considérées comme purement descriptives.

Population de l'étude

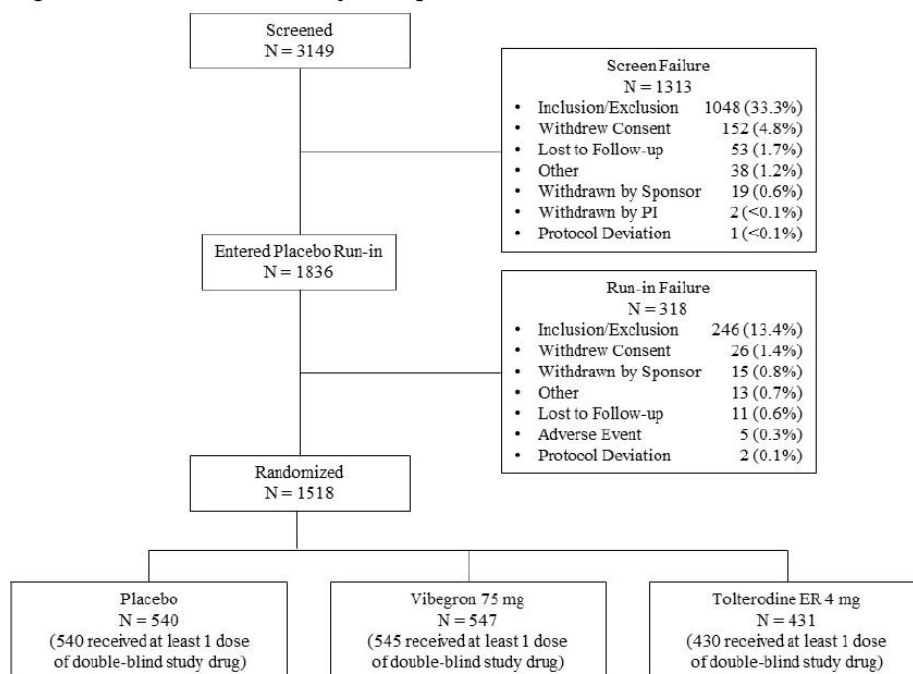
Au total 1 518 patients ont été randomisés : 547 dans le groupe vibegron, 540 dans le groupe placebo et 431 dans le groupe toltérodine. La majorité étaient de sexe féminin (85,2%). L'âge moyen des patients était de 60 ans, **42,9% étaient âgés de 65 ans et plus** et la majorité des patients **avaient une incontinence urinaire (77,0 %)**

Seulement 18,3% des patients avaient reçu au moins un traitement contre l'HAV avant l'inclusion et certains patients avaient reçu un traitement dans les 12 derniers mois : 14,6% pour un anticholinergique et 5,5% pour un beta 3 agoniste. A noter que 5,3% des patients avaient reçu du mirabegron dans les 12 derniers mois précédant leur inclusion.

Le nombre médian initial d'épisodes d'urgenterie pour 24h était de 7,86 (7,75 dans le groupe vibegron et 8,00 dans le groupe placebo) et le nombre médian d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie ou impériosité/24h était de 2,00 dans tous les groupes.

Résultats

On observe 17% d'exclusions post-run in, essentiellement du fait d'une violation des critères d'éligibilité (sans qu'elles soient détaillées).



Résultats des co-critères de jugement principaux

Variation du nombre moyen de mictions par 24 heures chez tous les patients à la 12^{ème} semaine

Tableau 3 : Variation du nombre moyen de mictions par 24 heures dans la population FAS à 12 semaines

Statistiques	Placebo N = 520	Vibegron 75 mg N = 526	Toltérodine LP 4 mg N = 417
A l'inclusion			
N	520	526	417
Moyenne	11,75	11,31	11,48
12ème semaine			
N	475	492	378
Moyenne	10,05	9,32	9,58
Variation à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion^b			
N	475	492	378
Moyenne des moindres carrés	-1,3	-1,8	-1,6
IC95%	[-1,6 ; -1,0]	[-2,1 ; -1,5]	[-1,9 ; -1,3]
Actif – Placebo			
Différences des moyennes des moindres carrés	- 0,5		- 0,3*
IC95%	[-0,8 ; -0,2]		[-0,6 ; + 0,1]
p-value	< 0,001		

^b Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement, de la valeur à l'inclusion, du sexe, de la région géographique, de la visite de l'étude et de la visite de l'étude par terme d'interaction thérapeutique.

* la comparaison entre toltérodine et placebo est descriptive.

Variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures chez les patients incontinents à la 12ème semaine

Tableau 4 : Variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures chez les patients avec incontinence urinaire à la 12ème semaine dans la population FAS-I

Statistiques	Placebo N = 405	Vibegron 75 mg N = 403	Toltérodine LP 4 mg N = 319
A l'inclusion			
N	405	403	319
Moyenne	3,49	3,43	3,42
12ème semaine			
N	372	383	286
Moyenne	2,01	1,46	1,55
Variation à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion			
N	372	383	286
Moyenne des moindres carrés	-1,4	-2,0	-1,8
IC95%	[-1,7 ; -1,2]	[-2,3 ; -1,8]	[-2,1 ; -1,5]
Actif – Placebo			
Différences des moyennes des moindres carrés	-0,6		-0,4*
IC95%	[-0,9 ; -0,3]		[-0,7 ; -0,1]

Les covariables incluses dans le modèle mixte à mesures répétées étaient la visite de l'étude, le sexe, la région, le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité à l'inclusion et l'interaction entre le traitement et la visite d'étude.

* la comparaison entre toltérodine et placebo est descriptive.

La supériorité du vibegron par rapport au placebo a été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux :

- ➔ Sur la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures chez les patients atteints d'HAV à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne estimée entre les groupes vibegron et placebo de -0,5 IC_{95%} [-0,8 ; -0,2] ; p < 0,001. La pertinence clinique de cette différence est discutable et au mieux modeste.
- ➔ Sur la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures chez les patients atteints d'HAV avec incontinence urinaire à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne estimée de -0,6 IC_{95%} [-0,9 ; -0,3] ; p < 0,001.

Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du vibegron par rapport au placebo a été démontrée pour les 7 critères d'évaluation secondaires hiérarchisés.

Pour le nombre moyen d'urgentes par 24 heures dans la population FAS (1^{er} critère secondaire clé), la différence des moyennes des moindres carrés a été de -0,7 (IC_{95%} : -1,1 ; -0,2) ; p=0,002.

Sur la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire sur 24 heures dans la population FAS-I (5^e), la différence des moyennes des moindres carrés a été de -0,7 (IC_{95%} : -1,0 ; -0,4) ; p<0,001.

Pour la variation du volume d'urine moyen par miction dans la population FAS (7^e), la différence des moyennes des moindres carrés a été de 21,2 ml (IC_{95%} : 14,3 à 28,1) ; p<0,0001.

Les tailles d'effet des critères secondaires hiérarchisés sont proches de celles observées pour les co-critères de jugement principaux.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire OAB-q LF spécifique des symptômes de l'HAV. Ce questionnaire évalue la gêne occasionnée par les symptômes (8 items) et l'impact de l'hyperactivité vésicale sur la qualité de vie liée à la santé (25 items répartis en 4 sous échelles : adaptation, préoccupation, sommeil et interactions sociales). Chaque item est coté de 0 à 6 et le score total correspond à la somme des scores individuels. Un score élevé correspond à une qualité de vie fortement impactée et une différence ≥ 10 points est considérée comme cliniquement pertinente. Ce questionnaire a été mis au point et validé auprès de patients souffrant d'hyperactivité vésicale, qu'ils soient continents ou incontinents, hommes et femmes confondus.

Une amélioration statistiquement significative du score moyen à ce questionnaire de qualité de vie (6^{ème} critère secondaire-clé) en faveur du vibegron (16,5 points) par rapport au placebo (12,9 points) a été démontrée à la 12^{ème} semaine, soit une différence de 3,6 points entre les deux groupes (IC_{95%} [1,2 ; 6,0] ; p = 0,0039). La pertinence clinique de cette différence est discutable d'autant qu'elle est établie après un traitement à court terme de 12 semaines.

La qualité de vie a également été évaluée à travers d'autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Néanmoins, compte-tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Autres données

3.2.2.1 Etude supportive COURAGE (UR0-901-3005)¹⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique (environ 82 sites en Amérique du Nord et Europe), comparative versus placebo, en double aveugle, randomisée, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de vibegron 75 mg une fois par jour à 12 semaines chez les hommes de 45 ans et plus ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale recevant un traitement (α -bloquants, avec ou sans inhibiteurs de la 5 α -réductase) pour l'hypertrophie bénigne de la prostate. L'étude comportait 2 parties : partie 1 chez environ 80 sujets, et partie 2 faisant suite à la revue des données de tolérance à 4 semaines (par un comité indépendant) des 80 sujets de la partie 1. Les 2 parties ont débuté par une période de screening de 4 semaines, puis une période de run-in de 2 semaines en simple aveugle sous placebo (pour vérifier compliance et mesures), suivie d'une randomisation en double aveugle en 2 bras parallèles (1:1) vibegron versus placebo, pour 24 semaines ; après la visite S24, les malades peuvent être inclus dans l'étude d'extension (URO-901-3006).

La randomisation était stratifiée sur le nombre moyen de mictions par jour, l'utilisation ou non d'un inhibiteur de la 5 α -réductase et la présence d'une incontinence urinaire.

Co-critères de jugement, mesurés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion

- variation du nombre moyen de mictions quotidiennes,
- variation du nombre moyen d'épisodes d'urgenterie.

Les critères de jugements secondaires (analyse séquentielle hiérarchisée) évalués à la 12^{ème} semaine ont été les suivants :

- variation du nombre moyen d'épisodes de nycturie,
- variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité quotidiens,
- variation du score de l'International Prostate Symptom Score (IPSS),
- variation du volume urinaire par miction.

Analyses statistiques

Hypothèses : différences moyennes attendues respectives de 0,46 (SD, 1,972) et 0,60 (SD, 2.811), avec risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 94% ; 544 sujets requis par groupe sur le 1er critère et 462 sur le second.

Le contrôle du risque alpha suivait la même procédure et les populations FAS et FAS-I étaient définies de la même façon que dans l'essai EMPOWUR.

Population de l'étude

Au total 1 105 patients ont été randomisés (553 dans le groupe vibegron et 551 dans le groupe placebo et un patient n'a reçu aucune dose). La totalité des patients étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients était de 67 ans, **63% étant âgés de 65 ans et plus.**

Le nombre médian à l'inclusion d'épisodes d'urgenterie pour 24 était de 9,33 et le nombre médian d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie ou impériosité/24h de 2,00.

¹⁴ Staskin D et al. Efficacy and Safety of Vibegron for Persistent Symptoms of Overactive Bladder in Men Being Pharmacologically Treated for Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Phase 3 Randomized Controlled COURAGE Trial. J Urol 2024;212(2):256-266.

Résultats des co-critères de jugement principaux

Tableau 5 : Variation du nombre moyen quotidien de mictions et d'épisodes d'urgenterie à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion dans population FAS

Statistiques	Mictions par 24 heures		Episodes d'urgenterie par 24 heures	
	Placebo N = 542	Vibegron 75 mg N = 538	Placebo N = 542	Vibegron 75 mg N = 538
A l'inclusion				
N	542	538	542	538
Moyenne	11,96	11,84	9,00	9,05
12ème semaine				
N	507	503	507	503
Moyenne	10,53	9,76	6,92	6,13
Variation à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion				
N	507	503	507	503
Moyenne des moindres carrés	-1,30	-2,04	-1,93	-2,88
IC95%	[-1,52 ; -1,09]	[-2,26 ; -1,83]	[-2,25 ; -1,61]	[-3,20 ; -2,56]
Résultat de la comparaison vibegron versus placebo				
Différences des moyennes des moindres carrés	-0,74		-0,95	
IC95%	[-1,02 ; -0,46]		[-1,37 ; -0,54]	
p-value	< 0,001		< 0,0001	

Les covariables incluses dans le modèle mixte à mesures répétées étaient la randomisation selon le traitement, la visite de l'étude, la valeur à l'inclusion, la randomisation selon l'absence ou non de traitement 5 α -réductase, la randomisation selon l'absence ou non d'incontinence urinaire à l'inclusion, la région et l'interaction entre le traitement et la visite d'étude.

La supériorité du vibegron a été démontrée par rapport au placebo, sur les deux co-critères de jugement principaux avec :

- différence du nombre moyen de mictions par 24 heures : -0,74 (IC95% [-1,02 ; -0,46] ; p < 0,0001),
- différence du nombre d'épisodes d'urgenterie par 24 heures : -0,95 (IC95% [-1,37 ; -0,54] ; p < 0,0001).

La pertinence clinique des effets est discutable.

Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés

Tableau 6 : résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la douzième semaine

Critères de jugement	Placebo	Vibegron 75 mg	Vibegron 75 mg - Placebo	
	Moyenne des moindres carrés	Moyenne des moindres carrés	Différences des moyennes des moindres carrés	p-value
Episodes de nycturie par nuit (FAS)	-0,66	-0,88	-0,22	0,0015
Episodes quotidiens d'incontinence urinaire par impériosité chez les sujets avec une incontinence urinaire à l'inclusion (FAS-I)	-1,39	-2,19	-0,80	0,0034

Critères de jugement	Placebo	Vibegron 75 mg	Vibegron 75 mg - Placebo	
Variations depuis l'inclusion (population d'analyse)	Moyenne des moindres carrés	Moyenne des moindres carrés	Différences des moyennes des moindres carrés	p-value
Score IPSS de stockage (après 1 semaine) (FAS)	-2,2	-3,0	-0,9	< 0,0001
Volume urinaire mictionnel moyen en ml (FAS)	10,56	25,63	15,07	< 0,0001

Les covariables incluses dans le modèle mixte à mesures répétées étaient la randomisation selon le traitement, la visite, la valeur à l'inclusion, l'absence ou non de traitement 5 α -réductase à l'inclusion, l'absence ou non d'incontinence urinaire (seulement pour la FAS), la région et l'interaction entre le traitement et la visite.

FAS placebo : N=542 ; FAS vibegron 75 mg : N=538 ; FAS-I placebo : N=151 ; FAS-I vibegron 75 mg : N=146

Une différence statistique en faveur du vibegron a également été démontrée par rapport au placebo sur les 4 critères de jugement secondaires. La pertinence clinique des effets est discutable.

3.2.2.2 Etude EMPOWUR Extension (RVT-901-3004 ; NCT03583372)¹⁵

L'étude d'extension EMPOWUR avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de vibegron 75 mg et de la toltérodine LP 4 mg à plus long terme chez les patients adultes ayant des symptômes d'hyperréactivité vésicale ayant terminé le traitement l'étude EMPOWUR de 12 semaines, avec un suivi supplémentaire de 40 semaines. Au total, 506 patients ont été inclus dans 109 sites situés aux États-Unis dans l'étude d'extension. Tous les patients randomisés dans les groupes vibegron et toltérodine de l'étude EMPOWUR 3003 ont continué à prendre le même traitement ; ceux ayant été randomisés dans le groupe placebo ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir vibegron ou toltérodine à raison d'une prise quotidienne en aveugle pendant 40 semaines de la phase d'extension.

Néanmoins, aucune comparaison n'a été prévue au protocole entre les deux groupes ainsi constitués, sur le critère principal de tolérance comme sur les critères d'efficacité (secondaires). Aussi, en l'absence de comparaison statistique prévue au protocole entre vibegron 75 mg et toltérodine LP 4 mg, tous les résultats d'efficacité sont exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les données de tolérance de cette étude sont incluses dans le RCP du produit et seront par conséquent présentées ultérieurement dans l'avis.

3.2.2.3 Etude observationnelle OPTUM (non enregistré)^{16,17}

L'objectif de cette étude était double :

- A visée descriptive :
 - identifier les patients qui débutent un traitement par Vibegron et calculer l'observance et la durée du traitement (délai entre le début et l'arrêt du traitement).
 - examiner les caractéristiques démographiques et cliniques associées à l'observance et à la durée du traitement par Vibegron.
- A visée comparative en comparant l'observance et la durée de traitement par vibegron par rapport au mirabegron (CCP non retenu) et par rapport aux anticholinergiques.

¹⁵ Staskin D. et al. Once-Daily Vibegron 75 Mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). J Urol 2021 ; 205 (5):1421-1429.

¹⁶ Chastek B. et al. Real-World Adherence to and Persistence with Vibegron in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Claims Analysis. Adv Ther 2024 ;41(5),2086–2097.

¹⁷ Chastek B. et al. Comparative Analysis of Real-World Adherence and Persistence Patterns with Vibegron, Mirabegron, and Anticholinergics in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Claims Study. NeuroUrol Urodyn 2024 ;43(7):1504-1513.

Il s'agit d'une étude rétrospective utilisant des données médico-administratives (janvier 2021-octobre 2022) des bénéficiaires américains de Medicare.

Les critères de jugement sont :

- l'adhérence, définie par une proportion de 80% ou plus de jours couverts par le traitement, l'arrêt étant défini par un délai de plus de 30 jours entre 2 prescriptions ;
- la durée, mesurée en nombre de jours jusqu'à l'arrêt.

Analyses

- La partie descriptive a reposé sur des estimations de Kaplan Meier pour estimer la durée de traitement (omettant la possibilité d'événements en compétition de l'arrêt, s'ils existent, pouvant biaiser l'estimation de ces probabilités).
- La partie comparative a utilisé un échantillon sélectionné de malades avec suivi dans la base d'au moins 2 mois après la date index (prise du médicament). Un appariement 1:2 sans remise, avec caliper de 0,01, sur score de propension a été réalisé pour comparer vibegron versus mirabegron ou vibegron versus anticholinergiques. Le score a été estimé par régression logistique multivariée, incluant les variables sélectionnées sur les caractéristiques initiales des groupes. Des différences moyennes standardisées de 0,10 ou moins désignaient l'équilibre. L'estimation de l'effet traitement sur la base appariée a pris en compte la corrélation liée à l'appariement dans l'estimation de la variance.

Résultats

La partie 1 ne retient que 5073 (52%) sur 9712 malades présélectionnés dans la base pour avoir une prescription de vibegron entre avril 2021 et août 2022.

La partie 2 utilise un total de 613 895 malades avec prescriptions de vibegron, mirabegron ou anticholinergiques sur la même période. Seuls 217 908 (35.5%) ont été retenus : 5073 avec vibegron, 59 352 avec mirabegron et 153 483 avec anticholinergiques.

Dans les deux cas, un biais de sélection ne peut être écarté (exclusion notamment des malades avec données manquantes).

La comparaison initiale des groupes vibegron versus mirabegron montre des différences (SMD > 10%) en termes de type d'assurance, région, période d'inclusion, index Copay, index day supply et durée du suivi ; 4 921 malades avec vibegron ont été appariés à 9 842 malades avec mirabegron : après appariement, toutes les variables décrites sont équilibrées.

Celles des groupes vibegron versus anticholinergiques montrent des différences à l'inclusion sur l'âge, le type d'assurance, la période d'inclusion, le Copay, l'index supply, le Charlson, les comorbidités ... et elles sont toutes réduites à moins de 10% après appariement (entre les 4 676 malades avec vibegron vs 9352 malades avec anticholinergiques) sauf pour l'index Copay.

Aucune information sur le support commun n'est fournie mais possiblement mise en défaut du fait des différences initiales entre groupes, alors qu'il s'agit d'une hypothèse majeure de ces comparaisons indirectes.

L'analyse conclut à la supériorité du vibegron pour l'adhérence et la durée du traitement, que ce soit versus mirabegron ou anticholinergiques. Cependant, ces conclusions sont à prendre avec précaution du fait des limites majeures :

- **une validité interne limitée**, du fait des sources de biais possibles liées à la nature rétrospective de l'étude, sans enregistrement retrouvé du protocole, et à la source médico-administrative des données, avec biais de mesure et de classification possibles,

- la sélection des malades analysés (35% de ceux avec une prescription de vibegron sur la période d'étude),
 - **la possibilité d'un biais de confusion**, le score ayant inclus des variables dont le lien avec les critères de jugement n'apparaît pas clairement (au moins dans le mode de sélection décrit),
 - la possibilité **d'un biais lié aux censures informatives** (sans qu'elles ne soient décrites dans le rapport ni les figures présentées),
- **une validité externe limitée** : les données américaines de Medicare, un programme fédéral d'assurance-maladie aux États-Unis pour les personnes âgées de 65 ans ou plus ou ceux avec certaines pathologies, soulève une interrogation sur la population sélectionnée (nécessairement plus âgée, ou avec des pathologies spécifiques pouvant interférer sur l'efficacité des traitements étudiés), les prises en charge entre pays et types d'assurance.

La transposabilité des résultats n'est donc pas assurée.

3.2.3 Données issues de comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni les données issues d'une méta-analyse en réseau (network meta-analysis, NMA) comparant l'efficacité et le profil de tolérance de la solifénacine, la fésotérodine, l'oxybutynine, la toltérodine, le chlorure trospium ou un placebo chez des patients atteints d'un syndrome d'hyperactivité vésicale.

Cette comparaison est considérée de faible niveau de preuve compte tenu des nombreux biais identifiés, notamment concernant :

- la qualité des essais : une évaluation de la qualité, via une échelle de risque de biais, a été appliquée lors de la revue de la littérature sur 110 essais, parmi lesquels 26 sont rapportés comme à haut risque de biais et 60 considérés comme ayant des préoccupations sur au moins un domaine. Cependant aucune sélection des essais inclus dans la méta-analyse n'est fournie, ce qui rend l'évaluation difficile de la qualité des essais finalement sélectionnés ;
- un biais de publication : aucune évaluation de ce biais n'est retrouvée ;
- **l'absence d'hétérogénéité** : l'appréciation des sources d'hétérogénéité entre essais est difficile. Notamment on ne dispose pas des critères d'éligibilité ni des distributions des malades inclus dans les essais de la méta-analyse, mais simplement sur l'ensemble de la revue de la littérature, afin d'interpréter l'hétérogénéité entre essais retrouvée entre les effets (notamment sur le critère de variation du nombre de mictions) ; on peut noter des dates de publications variant de 1998 à 2015 suggérant des différences de prise en charge violant les critères de validité de Pocock de toute comparaison externe ;
- la géométrie des réseaux : des réseaux distincts sont observés (basé sur des essais différents) selon le critère de jugement. Seul le premier (sur l'effet des traitements sur le nombre de mictions) est représenté. Le nombre réduit d'essais par comparaison directe varie de 1 à 14, avec des effectifs par essai variant de 81 à 1933 ;
- **la transitivité** : l'absence de comparaison claire des critères d'éligibilité interdit son évaluation.

A noter qu'aucun bénéfice clinique du vibegron n'a été mis en évidence par rapport aux autres médicaments retenus (anticholinergique notamment).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents sont : infection urinaire (6,6 %), céphalée (5,0 %), diarrhée (3,1 %) et nausée (3,0 %). Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement dans 0,9% des cas ; les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement sont : céphalée (0,5%), constipation, diarrhée, nausée et éruption cutanée (0,2% chacun).

D'après l'étude de phase III de 12 semaines, l'étude d'extension de phase III à long terme et les données après commercialisation les effets indésirables observés avec le vibegron sont :

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation, Diarrhée, Nausée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^a	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire ^b	Peu fréquent
Investigations	Volume d'urine résiduelle augmenté	Fréquent

^a dont éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée érythémateuse

^b dont effort à la miction

Par ailleurs, le RCP mentionne **des cas de rétention urinaire** chez les patients ayant une obstruction vésicale, prenant des anti-muscariniques, et prenant le vibegron. Le vibegron doit être arrêté chez les patients développant une rétention urinaire.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'OBGEMSA (vibegron) (version 0.4 du 03/06/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	NA
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-foetale
Informations manquantes	NA

3.3.3 Données issues des PSUR (*Periodic Safety Update Reports*)

Le septième rapport, approuvé le 10/11/2023 couvre la période du 21/09/2022 au 20/09/2023 : l'exposition totale des patients à vibegron en post commercialisation a été estimée à 791 496 patients-années de traitement et l'exposition cumulée estimée depuis la commercialisation de vibegron a été 1 832 188 années-patients de traitement. Aucun signal n'a été ouvert ou fermé lors de la période couverte par ce PSUR.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
2018-003136-72 (EudraCT Number/ NCT04103450)	Étude de prolongation de phase 3 en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Vibegron chez les hommes présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale sous traitement pharmacologique de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).	Rapport en cours de rédaction
COMPOSUR (NCT05067478)	Etude de phase IV, en ouvert, prospective et en vie réelle aux Etats-Unis, ayant pour objectif d'évaluer la satisfaction des patients traités par vibegron, les arrêts de traitement ainsi que les raisons, la qualité de vie, l'utilisation de ressources de soins, et la tolérance au traitement chez les patients atteints d'HAV et traités par vibegron en conditions réelles d'utilisation.	3 ^{ème} trimestre 2024

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
URO-901-3007	Étude en ouvert, multicentrique, visant à évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du vibegron chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans souffrant d'une hyperactivité du détrusor neurogène et porteurs d'un cathétérisme intermittent propre.	Résultats attendus en T4 2028 (estimation)
URO-901-3009	Étude en double aveugle, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du vibegron par rapport à l'oxybutynine chez des patients pédiatriques âgés de 5 à 18 ans présentant une hyperactivité détrusorienne neurogène porteurs d'un cathétérisme intermittent propre.	Résultats attendus en T2 2029 (estimation)
URO-901-3008	Étude en ouvert, visant à évaluer la sécurité, l'activité et la pharmacocinétique du vibegron chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 2 ans souffrant d'une hyperactivité du détrusor neurogène et porteurs d'un cathétérisme intermittent propre.	Résultats attendus en T2 2032 (estimation)

4. Discussion

Au total, OBGEMSA (vibegron) 75 mg, comprimé pelliculé a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III (Etude EMPOWUR - NCT03492281, RVT-901-3003) randomisée, en double aveugle (EMPOWUR) réalisée chez 1 518 patients adultes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (HAV) à la 12^{ème} semaine de traitement sur les deux co-critères de jugement principaux :

- la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron par rapport au placebo de -0,5 IC95% [-0,8 ; -0,2] ; $p < 0,001$.
- la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron par rapport placebo de -0,6 IC95% [-0,9 ; -0,3] ; $p < 0,001$.

Des résultats similaires, statistiquement significatif ont été établis sur tous les critères secondaires clés d'efficacité, notamment chez tous les patients en termes de nombre moyen d'urgentes par 24h, et chez les patients avec incontinence urinaire en termes de pourcentage de patients ayant une réduction de 100% des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24h et d'épisodes d'incontinence urinaire par 24h. La qualité méthodologique de l'étude ne soulève pas de problème.

De plus, une amélioration statistiquement significative du score moyen au questionnaire de qualité de vie (6^{ème} critère secondaire-clé) OAB-q LF en faveur du vibegron (16,5 points) par rapport au placebo (12,9 points) a été également démontrée à la 12^{ème} semaine, soit une différence de 3,6 points entre les deux groupes (IC95% [1,2 ; 6,0] ; p = 0,0039).

En revanche, bien que les patients inclus pouvaient recevoir la toltérodine, aucune conclusion d'efficacité entre les deux médicaments ne peut être tirée compte de la nature exploratoire des données présentées.

De même les résultats de l'étude EMPOWUR-EXTENSION jusqu'à 52 semaines ne permettent pas de comparer les résultats d'efficacité entre les groupes (vibegron et toltérodine).

On dispose également des résultats d'une autre étude comparative (COURAGE) versus placebo, randomisée, d'une durée de 12 semaines. Cette étude a été réalisée chez des hommes de 45 ans et plus ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale recevant un traitement par α -bloquants, avec ou sans inhibiteurs de la 5 α -réductase pour hypertrophie bénigne de la prostate. Les résultats de cette étude étaient statistiquement significatifs (nombre moyen de mictions, d'urgentes et d'épisodes de nycturie...) sont cohérents avec ceux obtenus dans l'étude EMPOWUR.

Le laboratoire a présenté les résultats d'une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau entre vibegron, anticholinergiques et placebo, réalisées chez des patients adultes atteints d'un syndrome d'HAV en prenant en compte des essais contrôlés randomisés. Aucune différence entre vibegron et les anticholinergiques n'a été mise en évidence en termes d'efficacité et de tolérance. Les résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu des limites méthodologiques importantes.

Le profil de tolérance du vibegron semble globalement favorable : les effets indésirables les plus fréquents ont été : infection urinaire (6,6 %), céphalée (5,0 %), diarrhée (3,1 %) et nausée (3,0 %). La fréquence des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 0,9%. Un risque de rétention urinaire nécessite néanmoins une surveillance chez les patients également traités anticholinergique (antimuscarinique).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La pertinence clinique des différences d'efficacité entre vibegron et le placebo est discutable et au mieux modeste, d'autant qu'elle est établie après un traitement à court terme de 12 semaines. Pour rappel, la différence observée par rapport au placebo en termes de réduction du nombre de mictions (critère de jugement commun à l'évaluation des anticholinergiques et du mirabegron) sous anticholinergique était de 1 miction/24h (chez des patients ayant les mêmes caractéristiques que ceux sous mirabegron dont 12 mictions à l'inclusion). Le bénéfice du traitement par mirabegron (différence de 0,55 mictions/24h par rapport au placebo) avait été jugé faible.
- On ne dispose pas d'étude randomisée démontrant la non-infériorité, l'équivalence ou la supériorité du vibegron par rapport à au moins un anticholinergique remboursable en France. L'étude EMPOWUR a bien inclus un groupe recevant la toltérodine, mais le protocole ne prévoyait de comparaison entre vibegron et toltérodine. De plus, la toltérodine n'est pas un CCP en France (DETRUSITOL 2 mg comprimé pelliculé n'est pas remboursable en France). Pour rappel, la Commission avait relevé qu'une étude comparative entre BETMIGA (mirabegron) et un anticholinergique, uniquement chez des patients naïfs de tout traitement permettrait de préciser si

le mirabegron est équivalent ou supérieur aux anticholinergiques en 1ère intention. Au total, la place de BETMIGA (mirabegron) comme de OBGEMSA (vibegron) ne peut être précisée pour traiter la pollakiurie et/ou l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale (cf. avis de la Commission rendu le 11/10/2017).

- Néanmoins, contrairement à BETMIGA (mirabegron) et aux anticholinergiques, un effet sur la qualité de vie a été établie versus placebo après 12 semaines de traitement. De plus, le profil de tolérance du vibegron pourrait réduire la iatrogénie chez les sujets âgés compte tenu de son mécanisme d'action. Les données observationnelles de l'étude faite aux Etats-Unis le suggèrent.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance par rapport au placebo et des limites en termes de transposabilité des résultats au-delà de 12 semaines, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OBGEMSA (vibegron) sur la morbidité par rapport au placebo ou par rapport aux anticholinergiques. Un impact favorable sur la qualité de vie versus placebo à la semaine 12 a été établi, avec une taille d'effet modeste. La Commission relève un profil de tolérance du vibegron différent de celui problématique des anticholinergiques.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La commission considère que le vibegron (OBGEMSA) est une option thérapeutique dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte, notamment lorsque les anticholinergiques sont mal tolérés ou contre-indiqués.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont principalement les anticholinergiques.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrésistible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée. L'hyperactivité vésicale est une affection qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible car documenté uniquement versus placebo et à court terme (12 semaines).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la faible gravité du syndrome d'HAV, mais d'un impact négatif sur la qualité de vie des patients, et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport aux alternatives disponibles, en l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure sur les symptômes en comparaison aux anticholinergiques, d'un effet modeste sur ces symptômes en comparaison au placebo, malgré un profil de tolérance différent de celui des anticholinergiques et un impact favorable établi sur la qualité de vie versus placebo à la semaine 12, avec une taille d'effet modeste à court terme,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin pour le patient ou son entourage,

OBGEMSA (vibegron) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OBGEMSA (vibegron) est faible dans l'indication de l'AMM.

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

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faible efficacité observée par rapport au placebo dans une étude de phase III en double aveugle (Etude EMPOWUR - NCT03492281, RVT-901-3003) réalisée chez 1 518 patients adultes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (HAV) après 12 semaines de traitement, sur la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron de -0,5 IC95% [-0,8 ; -0,2] ; $p < 0,001$ et sur la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibegron de -0,6 IC95% [-0,9 ; -0,3] ; $p < 0,001$,
- d'un profil de tolérance du vibegron qui semble globalement favorable et différent de celui problématique des anticholinergiques,
- des limites de l'évaluation (données de qualité de vie en faveur du vibegron mais avec une taille d'effet modeste, à court terme et contre placebo, absence d'évaluation versus anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques),
- des résultats de la comparaison indirecte ne permettant pas d'établir la supériorité ou la non-infériorité du vibegron par rapport aux anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres,

la Commission considère que OBGEMSA (vibegron) 75 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte.

5.5 Population cible

La population cible correspond aux patients adultes ayant une hyperactivité vésicale. Selon une étude européenne¹⁸ (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Espagne), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population¹⁹ serait de 12%, soit environ 4,4 millions de personnes atteintes. La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,6 millions de patients. Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seule donnée pertinente disponible dans la littérature, seulement 27% étaient sous traitement médicamenteux. En appliquant ces résultats à la population française, la population susceptible d'être traitée par médicament pour hyperactivité vésicale serait de l'ordre de 700 000 patients¹².

La population cible serait de l'ordre de 700 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁸ Milsom et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001 ; 87:760-766.

¹⁹ Population âgée de 40 ans et plus au 1er janvier 2025 : 36,7 millions. INSEE pyramide des âges 2025