



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 décembre 2023

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.

1. YSELTY - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Du coup, nous avons pas mal d'avance. Je ne sais pas si on peut contacter Lise Duranteau.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je vais le faire tout de suite. Elle se connecte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à toi.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Duranteau en situation de conflit d'intérêts.

(Mme le Dr Lise Duranteau rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Madame Duranteau. Merci de vous être connectée en avance. Nous allons parler du dossier YSELTY pour un examen avec une présentation faite par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis à Dominique Luton qui est membre de la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous examinez la demande d'inscription de droit commun d'YSELTY, à base de linzagolix, des comprimés dosés à 100 milligrammes ou 200 milligrammes. Le linzagolix est un antagoniste des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, qui aboutit à une diminution des concentrations sanguines d'estradiol et de progestérone.

Il s'administre par voie orale une fois par jour et le RCP prévoit l'administration ou pas d'estradiol ou de noréthistérone pour contrecarrer les baisses sanguines de ces deux molécules. C'est une demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication de l'AMM qui est le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Il s'agit d'une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale obstétrique et AMM par procédure centralisée date de juin 2022.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une amélioration du service médical rendu modérée — de niveau IV — dans la stratégie thérapeutique, une absence d'intérêt de santé publique et une place en tant que traitement de première intention.

Je laisserai les experts vous décrire la stratégie thérapeutique. Je vous rappelle juste que vous avez examiné RYEQO, qui était une trithérapie à base de relugolix, une molécule de la même classe que le linzagolix, qui était associée directement à de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone. RYEQO a la même indication qu'YSELTY. En juin 2022, quand vous l'aviez examiné, vous avez attribué un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Cette évaluation reposait sur deux études qui avaient démontré une réduction des saignements liés aux fibromes par rapport au placebo à 24 semaines.

Il n'y avait pas d'étude versus un comparateur pour RYEQO. Il est à noter que ce médicament fait l'objet d'un développement concomitant avec YSELTY. Dans la stratégie thérapeutique, il y a également des spécialités à base d'acide tranexamique, également les dispositifs à base de

lévonorgestrel. J'ai regardé l'avis de MIRENA de 2005, qui date un peu, dans lequel il y avait neuf études cliniques comparatives versus traitement médicamenteux, hormonal ou non, ou techniques chirurgicales dans les ménorragies liées au fibrome. Il y a également trois progestatifs.

Vous avez réévalué le nomégestrol et la chlormadinone et ces spécialités sont réservées au traitement préopératoire en raison du risque de méningiome. Toutefois, il y a toujours la spécialité à base de médrogestone, COLPRONE, qui est toujours positionnée en première intention avec une surveillance par IRM liée au risque de méningiome.

Il y a également trois agonistes de la GnRH, mais ils sont réservés au traitement préopératoire du fibrome sur une durée très courte, inférieure à 6 mois.

Les données disponibles avec YSELTy portent sur deux études de phase 3: PRIMEROSE 1 et PRIMEROSE 2, qui sont multicentriques. PRIMEROSE 1 est une étude américaine, PRIMEROSE 2 est une étude majoritairement européenne. Ce sont donc des études comparatives randomisées en double aveugle et en groupes parallèles. La durée de traitement était de 52 semaines, avec une première phase de 24 semaines au bout de laquelle étaient évalués le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés. Ces études ont toutes évalué le dosage à 100 milligrammes ou 200 milligrammes, avec ou sans l'ajout d'œstrogène et de progestatif par rapport au placebo.

Il y avait ensuite une phase de suivi de 24 semaines au cours de laquelle aucun traitement n'était administré.

Il y a également une troisième étude, PRIMEROSE 3, qui a inclus des femmes qui ont participé à ces deux études et qui ont reçu un traitement pendant au moins 20 semaines. Dans cette étude, aucun traitement n'a été administré. Cette étude avait pour objet majoritairement d'évaluer l'évolution de la densité minérale osseuse en l'absence de traitement.

Au niveau des deux études, les populations incluses avaient un peu plus de 40 ans d'âge moyen. Dans l'étude américaine, elles étaient en situation d'obésité, en surpoids dans l'étude européenne. L'hémoglobine à l'inclusion était d'un peu plus de 10 grammes et le volume moyen des pertes sanguines était d'environ 200 millilitres dans chaque étude. Le critère de jugement principal est évalué à 24 semaines. Il s'agissait de l'évaluation du volume de pertes sanguines qui correspondait à un volume inférieur ou égal à 80 millilitres et une réduction de plus de 50 % par rapport à l'inclusion du volume des pertes mensuelles.

La différence a été statistiquement significative pour chacun des quatre groupes par rapport au placebo. Il y avait également plusieurs critères de jugement secondaire hiérarchisés évalués également à 24 semaines, qui portaient tous sur une évaluation des pertes sanguines, en termes de délai, d'incidence de l'aménorrhée, de délai jusqu'à l'aménorrhée, de nombre de jours de saignement et également l'évaluation du niveau d'hémoglobine dans un sous-groupe de patientes anémiques.

Les experts parleront plus en détail de la tolérance, mais les effets principaux qui ressortent sont des bouffées de chaleur, des maux de tête, des anémies et également un effet sur la densité minérale osseuse.

Je vais laisser la parole aux experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Madame Duranteau, c'est à vous.

Mme le Dr DURANTEAU.- Merci. Tu as déjà dit beaucoup de choses. Vous nous poserez des questions sur la pathologie. J'ai un peu synthétisé, en sachant que, vous savez, il n'y a pas de traitement de la maladie fibromateuse, pas de traitement de fond, et le but et l'objectif des traitements qui sont proposés sont essentiellement de réduire les saignements utérins généralement abondants qui sont associés à cette pathologie, qui ont un impact sur la santé, la qualité de vie, la santé mentale et parfois aussi sexuelle, avec un impact qui est difficile à évaluer et difficile à expliquer sur la fertilité.

La prise en charge cible essentiellement le fibrome symptomatique. La stratégie repose en première intention sur les traitements médicamenteux même si, quand on reprend les dernières recommandations du Collège des gynécologues obstétriciens, il y a les traitements médicamenteux qui sont proposés au même niveau que les traitements d'intervention, qu'ils soient chirurgicaux ou d'intervention non chirurgicale. Je pense que Dominique Luton vous en dira plus si vous avez besoin de détails là-dessus.

Nous allons entrer un peu dans la stratégie thérapeutique. Le chef de projet a déjà dit l'essentiel. La grosse difficulté dans cette pathologie, c'est que quand on évalue les traitements et en particulier les traitements plus nouveaux, il y a peu de données dans la littérature, et premièrement il y a peu d'études versus comparateur. Il n'y a pas non plus de données dans la littérature, sauf pour MIRENA.

D'ailleurs, il y a une Cochrane sur les saignements abondants liés au fibrome qui est essentiellement basée sur les études faites avec MIRENA, alors qu'en pratique clinique, les praticiens utilisent différents traitements médicamenteux pour essayer de réduire l'abondance des saignements utérins liés au fibrome, et ceci est repris dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques des ménorragies du CNGOF, ces traitements médicamenteux sont des contraceptifs hormonaux, des progestatifs qu'on appelle macroprogestatifs, qui n'est pas un super terme, mais qui concerne les progestatifs utilisés à forte dose dont deux ou trois en indication sans qu'il n'y ait vraiment d'études dans le fibrome.

Il y a le DIU hormonal, donc le DIU au lévonorgestrel, le MIRENA, et les agonistes du GnRH qui sont essentiellement indiqués en traitement préopératoire et sur une durée courte. Sur la base des RCT, il n'existe pas de données suffisantes pour privilégier un traitement ou l'autre, quel que soit le type de fibrome. C'est ça qui est assez étonnant. Il n'y a pas eu d'étude quel que soit le type de fibrome.

Il y a un an, nous avons aussi vu un dossier qui aurait pu être un comparateur, mais l'AMM est peut-être trop récente pour qu'ils se soient comparés. C'était aussi un antagoniste du GnRH, mais lui, combiné à THS en sachant qu'il est vrai que RYEQO doit être, en théorie, associé à un traitement THS tout-en-un, mais les études ont été faites avec les deux traitements séparés. C'est donc un peu la même situation qu'ici.

S'agissant des comparateurs cliniquement pertinents que nous aurions bien aimé voir, il y a le DIU hormonal, qui est probablement pour moi le plus pertinent puisqu'il y a des études qui

établissent son efficacité, même si c'est de la littérature, et c'est vrai que c'est peut-être compliqué en pratique en termes d'études de recherche clinique. Pour le relugolix, l'AMM n'est pas encore validée. Il y a l'acide tranexamique qui, quand même, est un traitement non hormonal. C'est pour toutes les situations.

Dans une des indications, ils parlent du 100 milligrammes non associé à une add-back therapy. Ils parlent de la possibilité d'utiliser le 100 milligrammes sans add-back therapy chez des femmes qui ne voudraient pas de traitement hormonal. À ce moment-là, l'acide tranexamique aurait pu être le meilleur comparateur, mais il n'a pas d'AMM spécifique sur les fibromes ni les saignements utérins.

S'agissant de la couverture du besoin médical, vous l'imaginez, on peut dire que c'est partiellement couvert. Les traitements sont d'une efficacité variable selon les femmes, les types de fibromes, etc. Je n'ai pas d'autres choses à dire. Il y a effectivement peut-être la possibilité de traitements qui réduisent de façon plus efficace les saignements utérins pour certaines femmes. Je trouve qu'il n'y a pas assez de comparaison. Là encore, on est frustré et on va avoir des études versus placebo.

Le dossier est quand même assez fastidieux et je suis allée reprendre l'EPAR pour comprendre pourquoi ce développement bizarre, c'est-à-dire les études faites avec les deux doses avec et sans add-back therapy alors que l'on conçoit que quand on utilise un agoniste ou un antagoniste de la GnRH, on utilise forcément une add-back therapy car le mécanisme d'action entraîne une carence œstrogénique plus ou moins profonde qui fait que le traitement, sur une durée de plusieurs mois ou un an, va être compliqué et va avoir un impact notamment osseux, mais un impact sur la santé de la femme.

Pourquoi ce développement ? L'histoire est intéressante. Le but était d'abord de le développer dans l'endométriose. Ils voulaient chercher une dose de traitement qui n'entraînait pas forcément une carence œstrogénique profonde, avec des taux d'estradiol intermédiaires. C'était pour l'endométriose. Ils ont utilisé ces doses pour évaluer leur efficacité dans le fibrome, qui est un développement un peu plus simple que dans l'endométriose.

Une autre chose, c'est que sur la représentativité de la population étudiée, je suis quand même embêtée car dans l'étude américaine, toutes les femmes sont dans l'obésité, avec un IMC supérieur à 30 et 32. Dans l'étude européenne, la moyenne est dans le surpoids donc on n'a pas de femmes non en surpoids et non obèses, ce qui, en termes d'impact notamment sur l'os, peut avoir un effet différent.

Une autre chose, c'est que quand on regarde la pharmacocinétique du produit, dans l'obésité, les taux du produit sont inférieurs. Il y a un plus grand métabolisme. Chez la femme mince, on a l'impression qu'on pourrait être dans des situations un peu différentes et peut-être en surdosage de traitement. C'est quand même embêtant en termes d'efficacité et de tolérance.

L'autre caractère des populations, c'est que certes elles ont des saignements considérés comme abondants, au-dessus de 80 millilitres par un score de Higham, même si ce n'est pas ce critère qui est utilisé dans les études, mais la moyenne d'hémoglobine est à presque 11 pour toutes et à 11,5 pour l'étude européenne PRIMEROSE 2, et on a 25 % ou même pas 30 %,

un tiers des femmes, qui ont moins de 10 grammes, ce qui n'est quand même pas la réalité clinique.

On aurait pu aussi regarder la carence martiale qui est parfois un critère beaucoup plus simple d'amélioration de santé et de qualité de vie.

Je ne reviens pas sur le choix du placebo, il est discutable, mais il a été validé par l'EMA. À partir du moment où ils le valident, c'est difficile pour nous de demander un comparateur.

En termes de pertinence du critère de jugement principal, c'est une réduction de 50 % du volume des saignements, ce qui est pertinent, mais encore une fois, on ne part pas d'une population qui a un volume de saignements très abondants. La moyenne est d'environ 200 millilitres, donc la réduction de 50 % de 200 millilitres, pour un antagoniste, on imagine que c'est « facile à obtenir ».

On aurait préféré évaluer les deux doses pour préciser les indications de l'un et l'autre des dosages. Le gros problème de ces deux dosages, c'est qu'on n'a pas de recommandation particulière pour utiliser l'un ou l'autre dosage.

Sur l'efficacité, accepteriez-vous que je passe plutôt les schémas ? C'est beaucoup plus simple à lire. J'ai fait deux slides où il y a les histogrammes. Vous voyez qu'en placebo il y a déjà une efficacité de 30 % à 35 % de réduction des saignements, donc il faut en tenir compte. En fait, quand on parle d'efficacité à 56 % ou 66 %, on a une efficacité complémentaire uniquement du produit à 30 %.

La deuxième chose qui est étonnante, je trouve, c'est que la dose de 200 n'apporte pas forcément un super bénéfice, excepté la dose de 200 milligrammes associée à l'add-back therapy. Sur les aménorrhées, on voit bien que c'est la dose la plus efficace. Vous voyez qu'entre 100 milligrammes + add-back et 200 milligrammes, il n'y a pas énormément de différence alors qu'on double quand même la dose d'antagoniste.

C'est à peu près pareil à 52 semaines avec peu d'efficacité du 100 milligrammes. Ce qu'on ne comprend pas non plus, c'est pourquoi la dose de 100 + add-back therapy est plus efficace que la dose de 100 sans add-back therapy. En général, l'add-back therapy ne joue pas sur la réduction des saignements du fibrome. C'est quelque chose qu'on ne comprend pas. Il est probable que la dose de 100 fasse saigner par atrophie, donc ajoute des saignements. Tu diras ce que tu en penses, Dominique, mais c'est la seule hypothèse que j'ai.

Là, vous avez la proportion de sujets et la réduction de volume. Vous voyez, encore une fois, que c'est une expression différente par rapport aux histogrammes. 100 et add-back therapy, c'est assez comparable à 200 et 200 + add-back therapy. Cette dose de 200 est donc difficile à justifier et surtout, on n'a pas de critère pour qu'elle soit ciblée, qu'elle soit indiquée dans des populations particulières.

Je trouve que l'anémie, c'est peu significatif. On gagne à peine 1 point, mais encore une fois, les femmes ne sont pas vraiment anémiées, elles sont entre 11 et 11,5. Bien sûr, ne plus saigner pendant 24 semaines, cela fait monter l'hémoglobine de deux tiers de point ou d'un point.

Je pense que les diagrammes étaient plus simples à présenter.

En termes de tolérance, globalement, il y a un impact de l'antagoniste sur la DMO à 24 semaines, déjà, et aussi bien sûr à 52 semaines. Sur 6 mois, c'est quand même étonnant. À partir de 100 milligrammes et 200 grammes, il y a un impact sur la DMO sur une durée courte, et que lorsqu'on ajoute l'add-back therapy qui est quand même à 1 milligramme d'estradiol, cela réduit cette perte de DMO, mais cela ne l'annule pas, donc c'est quand même un peu embêtant parce que là, c'est une évaluation courte donc on se pose la question de la réduction de la DMO sur un traitement qui durerait 6 mois ou 1 an. Sur le reste, il n'y a pas d'autre effet indésirable significatif à part cet impact sur la densité minérale osseuse.

En conclusion, sur la morbidité on est très déçu parce que le critère d'anémie est un critère secondaire. On prend des femmes qui ne sont pas vraiment anémiées. Il y avait un petit groupe qui était à moins de 10 grammes, mais on n'a pas vraiment le résultat de l'analyse du gain d'hémoglobine chez celles-ci. Sur l'organisation des soins, nous n'avons pas de comparateur et les formes sont peu sévères, donc on a du mal à imaginer une autre place que la même place qu'un traitement hormonal de première intention.

L'impact sur la qualité de vie est très décevant puisque c'est exploratoire et qu'il n'y a pas de critère robuste d'analyse comme la limitation des activités physiques et l'absentéisme qui sont en général les critères qu'on analyse chez des femmes qui ont des saignements utérins abondants.

La population cible est la même.

Concernant les recommandations particulières, j'ai une difficulté à lire les indications de l'AMM pour l'un ou l'autre des dosages. Il faut quand même noter le risque de carences œstrogéniques et d'impact sur la densité minérale osseuse, bien sûr plus grand avec la dose de 200, mais qui existe déjà avec la dose de 100, qui a été évalué chez des femmes qui étaient obèses ou en surpoids, donc nous n'avons aucune indication chez des femmes qui sont minces et qui ont plus de facteurs de risque.

L'autre chose qui est aussi compliquée pour moi, c'est que certes le produit a un effet anti-gonadotrope, mais pas considéré comme contraceptif. Dans l'étude de pharmacocinétique, ils ont observé qu'il y avait quelques femmes qui avaient eu des progestérones ovulatoires. Ils n'ont pas fait plus d'études. C'était donc des études pharmacocinétique avec 15 femmes. Ils ne peuvent pas garantir l'effet contraceptif donc il faut associer un contraceptif, ce qui rend quand même le traitement complexe. Je suis à votre disposition.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Dominique a une urgence. Si tu es encore là, Dominique, et que tu peux nous dire rapidement ta conclusion, c'est bien. Sinon, le chef de projet la lira.

M. le Pr LUTON, membre de la CT. - Le besoin est insuffisamment couvert en termes de traitements médicaux et chirurgicaux et on est constamment tiraillé entre la sanction chirurgicale, qu'on nous refuse de plus en plus, et des patientes qui nécessitent qu'on les traite pour leur fibrome lorsqu'il est symptomatique. Si on s'en tient à l'objectif principal de ce qui nous est présenté, la comparaison au placebo, sans surprise, a montré qu'il y a effectivement

une réduction du volume des pertes sanguines, avec un impact clinique qui n'est pas forcément majeur. Ils n'ont pas pris les plus anémiées, ça, c'est sûr.

L'autre point, c'est que le linzagolix, antagoniste du récepteur GnRH, a l'AMM en Europe, mais pas aux États-Unis. Son intérêt malgré tout est d'être administrable per os, clairement, à l'image de ce qui a été présenté avec le RYEQO précédemment. Je ne vais pas revenir sur le design un peu alambiqué de l'étude, qui noie un peu l'impact de ces résultats.

Les études PRIMEROSE 1 et PRIMEROSE 2, ce sont deux populations un peu différentes sur le plan morphologique, ce qui veut dire que les effets secondaires attendus ne sont pas forcément les mêmes en termes de perte osseuse et de risque au long cours par exemple de cancer de l'endomètre. Il faut bien comprendre que lorsqu'on met de fortes doses d'antagoniste, c'est un peu le napalm, il n'y a plus d'hormone, donc voilà. Par contre, quand on met de petites doses filées, on peut avoir, paradoxalement, des hyperoestrogénies relatives à l'origine de cancers de l'endomètre, mais on ne le verra pas tout de suite.

Le taux de succès sur le critère primaire est positif. Il faut néanmoins voir que, dans PRIMEROSE 1, par exemple, seules 67 % des patientes ont été traitées jusqu'à la semaine 24 suite à 41 % de retraits de consentement. C'est un peu mieux dans PRIMEROSE 2, mais cela interroge quand même.

Quant à l'étude PRIMEROSE 3, l'objectif principal était d'évaluer la perte osseuse à long terme chez les femmes qui avaient reçu au moins 20 semaines de traitement. On se demande pourquoi au moins 20 semaines à long terme alors que les endpoints étaient 24 et 52. Ils n'ont retenu que 130 patientes, je ne sais pas sur quels critères. Ce n'est pas exempt de biais pour l'analyse de la perte osseuse, qui a priori est avérée.

Les comparateurs cliniquement pertinents, à mon sens, parce que s'attaquant à peu près à la même physiopathologie, c'était plutôt le RYEQO même s'il était en association avec l'add-back therapy intégrée et les agonistes de la GnRH, mais qui sont beaucoup plus forts et « violents », en termes d'effets secondaires, et injectables.

Il n'y a pas eu de comparaison avec des comparateurs cliniquement pertinents. Au total, ce que l'on peut dire là, c'est qu'il y a une efficacité contre placebo du linzagolix sur le critère principal des métrorragies. Je ne vais pas parler de l'histoire de la réduction du volume des fibromes qui n'intervient que dans les doses à 200 milligrammes et qui ne sont pas toujours ce que l'on cherche à faire. C'est plutôt la lutte contre les métrorragies qui est la plus importante.

Le principal effet secondaire sur la DMO est potentiellement rattrapé par l'add-back therapy d'appoint et cela va être compliqué à mon avis pour les prescripteurs de faire plus ou moins d'add-back therapy en fonction des patientes. D'ailleurs, peut-être qu'ils ne prescriront pas la même add-back therapy que celle qui est recommandée.

En fait, il y a plusieurs écueils. Il y a le nombre important de patientes qui ne terminent pas l'étude, en particulier dans PRIMEROSE 1. Il y a l'absence de confrontation à un comparateur cliniquement pertinent, mais objectivement il est vrai que c'est difficile à mettre en place parce que même si nous avons dit que c'était le stérilet type MIRENA, on aurait dû faire des

sous-groupes en fonction de la taille de l'utérus parce qu'on nous aurait opposé le fait que c'est plus ou moins facile à placer, etc. Il y a aussi l'étude de tolérance PRIMEROSE 3 qui est difficile à analyser.

Après tous ces éléments, au total, je pense que le SMR varie entre important et modéré — c'est à discuter — et que par analogie, il me semblerait raisonnable d'octroyer le même assortiment de SMR et d'ASMR qu'à RYEQO.

Je suis désolé, je ne vais pas forcément pouvoir rester pour les questions, mais Lise et moi pensons la même chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. J'ai une première question, en vous écoutant. On est quand même dans un traitement qui est totalement palliatif et qui n'est pas dénué d'effets secondaires.

Mme le Dr DURANTEAU.- Complètement.

M. le Pr COCHAT, Président.- N'aurait-il pas été plus pertinent d'envisager comme critère de jugement le fait de différer ou de ne pas faire de geste chirurgical ou disons mécanique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il y a déjà eu des études comme ça auparavant où le design était justement de différer. Ce n'était pas exempt non plus de biais et de difficultés d'interprétation d'autant plus que nous sommes de plus en plus confrontés au fait qu'on nous demande plutôt l'absence de chirurgie, en réalité. Lorsqu'on arrive au bout du bout chez ces patientes, on arrive à la chirurgie, mais on essaie plutôt de temporiser et la vraie question serait de temporiser chez les patientes qui ne sont pas en périménopause. En périménopause, on arrive à gagner un peu de temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- Compte tenu de ce que tu as dit, Dominique, c'est ce que je ne comprends pas. L'intérêt, c'est de pouvoir éventuellement différer une chirurgie, et cet élément n'est pas démontré. Je ne sais pas s'il y a une relation entre les saignements et le fait de différer la chirurgie, mais pour moi, non.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Effectivement, dans cette étude, il n'est pas démontré qu'on diffère la chirurgie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dominique est obligé de nous quitter pour une urgence.

(M. le Pr Dominique Luton quitte la séance.)

Mme le Dr DURANTEAU.- J'ajoute, concernant votre question, que tous les fibromes ne sont pas opérables non plus. Peut-être que le risque d'une intervention même partielle qui ne soit pas une hystérectomie n'est pas souhaitable et pas souhaité. Surtout, il y a un désir de conservation de l'utérus et d'un utérus intègre, parce qu'il peut y avoir des effets sur la fertilité et l'endomètre lorsqu'il y a des interventions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais là, je vais mettre ma casquette de Collégien de la HAS, on a vu passer des dispositifs médicaux qui permettent des traitements avec des ultrasons ou je ne sais quoi qui sont tout à fait compétitifs, y compris vis-à-vis de la chirurgie.

Mme le Dr DURANTEAU.- C'est pour cela que je pense que le traitement médical se conçoit plutôt en attente ou en première intention pour évaluer le bénéfice d'un traitement médical qui, soit peut temporiser avant une intervention, soit permet d'évaluer si un traitement médical suffit et permet de surseoir une intervention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Justement, ce n'est pas comme cela que l'étude est abordée. L'attente des patients et des médecins est différente.

Mme le Dr DURANTEAU.- Oui, et ce sont des études qui sont plus difficiles. Je me souviens qu'avec les agonistes de la GnRH en préopératoire, ils ont eu du mal à démontrer la réduction du volume des fibromes avant la chirurgie, le gain sur l'hémoglobine. C'est un peu plus compliqué que juste la réduction des saignements utérins. Il est probable que le traitement sera utilisé comme vous le dites, en traitement préalable à un geste, mais c'est vrai que le développement n'a pas été fait comme cela. Le développement, c'était l'endométriose. C'est plus facile d'avoir l'indication et l'AMM dans le fibrome.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, ma question touche autour des mêmes thèmes. C'est le rapport bénéfice/risque avec cette perte de densité osseuse. Je voulais savoir si les 41 % de retraits de consentement étaient liés à cela. Finalement, comment positionne-t-on ce médicament dans toute la stratégie hors chirurgie ou contenant la chirurgie de la prise en charge des fibromes ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Je ne sais pas si le chef de projet le sait, mais de ce que j'ai regardé sur les retraits, le fait que la densité osseuse est diminuée ne ressort pas. Est-ce quelque chose qui reste en aveugle ? Est-ce qu'on dit aux femmes si la densité diminue ? Je ne sais pas, mais ce n'est pas ce qui est ressorti. Quelle était votre autre question ? Excusez-moi.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est le positionnement par rapport aux autres médicaments et en particulier le RYEQO. Est-ce le même rapport bénéfice/risque ou est-ce un peu différent ?

Mme le Dr DURANTEAU.- D'après moi, le RYEQO était plus antigonadotrope. C'est-à-dire qu'il freinait mieux, mais il était indiqué avec une substitution quasiment systématique. Là, la difficulté de l'évaluation, c'est que vous avez des dosages et un produit qui peut être utilisé sans add-back therapy. Quel va être le message à la patiente ? Est-ce que si elle ne veut pas de traitement hormonal, il reste indiqué quand même ? C'est compliqué.

Franchement, l'indication, d'après moi, a été proposée et décidée a posteriori de l'étude et n'a pas vraiment été réfléchi par rapport au développement, donc effectivement, il est difficile de déterminer des indications préférentielles à partir du moment où le développement n'a pas été fait ainsi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'autre question. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Mme le Dr Lise Duranteau quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ? Je propose que nous passions au vote. Le Bureau était partant pour un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 12 voix pour un SMR modéré, 9 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, ce sera un niveau V par 21 voix. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, ma question, c'est simplement par rapport à RYEQO. On a deux produits qui sont équivalents, dont on n'a pas le sentiment qu'il y ait une supériorité de l'un par rapport à l'autre, et on a mis un SMR important pour l'un alors qu'on met un SMR modéré pour celui-là. Je trouve que nous ne sommes pas très clairs par rapport à nos propositions. C'est essentiellement ce qui m'a amené à voter pour le SMR important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi sur cet argument. Si j'ai voté un SMR modéré, c'est en rapport avec la question que j'ai posée, mais qu'est effectivement la même pour RYEQO. Pour moi, le critère de jugement n'est pas le bon.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était le même critère.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était le même critère et on établit une différence entre les deux qui ne me paraît pas justifiée sur les dossiers.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut appeler RYEQO.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour RYEQO, il y avait peut-être moins d'effet sur la densité minérale osseuse qu'YSELT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils ne sont pas comparés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on ne peut pas l'affirmer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Au pire, on rappelle l'autre.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ils vont venir en audition.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a les retraits de consentement pour 4 malades sur 10. Le choix du placebo, c'était pareil, mais y avait-il autant de retraits de consentement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faudrait revoir les deux dossiers en face parce qu'on est sur des produits qui sont équivalents.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, ils sont équivalents. Personnellement, la différence que je mets en avant, ce n'est pas la différence entre les deux, c'est le choix du critère de jugement principal que je trouve mauvais.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord, mais nous avons discuté ce choix.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les populations étaient-elles aussi grosses ? Est-ce que c'était autant des femmes en surpoids ou obèses ? Le choix de population était très discutable cette fois-ci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, les populations sont différentes. Pour RYEQO, les femmes n'étaient pas obèses.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est aussi ce qui m'a gêné. Les dossiers ne sont pas pareils. Si ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour moi, ce n'est pas cela qui change le vote.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'ASMR c'est quand même l'efficacité, la gravité de l'affection, etc.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce que le fait que les femmes soient obèses change quelque chose ? Qui a le plus de fibromes ? Je ne sais pas. Quelle est l'épidémiologie par rapport à l'obésité ? Est-ce que cela change quoi que ce soit sur le traitement ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'expert a beaucoup insisté sur le fait que la dose dépendait du poids et qu'il y avait un risque de surdosage si on le donnait à des femmes qui n'étaient pas en surpoids ni obèses. Tout cela me semblait mieux fait dans l'autre étude, mais bon. C'est mon opinion. Je vous explique mon vote comme tu expliquais le tien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, j'entends bien. Là, je trouve qu'on met l'un franchement supérieur à l'autre et je ne suis pas sûr que ce soit le cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison, Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils reviendront en audition et nous changerons ou pas. Ce n'est pas fondamental.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans la rédaction de l'avis, nous pouvons peut-être voir celui de l'autre produit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je crois que ce sera pertinent.

Un chef de projet, pour la HAS.- Du coup, nous ne l'adoptons pas sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne change rien, nous pouvons l'adopter sur table. D'accord. Nous verrons la suite. Moi, je n'ai pas vraiment envie de revenir sur un vote. Je suis prêt à revenir sur le vote que j'ai eu pour RYEQO, mais je ne me rappelle pas suffisamment le dossier.