



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 janvier 2024

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. Audition inscription : YSELY (linzagolix choline) (CT-20453) THERAMEX FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voir en audition le laboratoire THERAMEX qu'on peut faire rentrer.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Dames de THERAMEX, désolé pour ce petit retard. Le produit qu'on revoit aujourd'hui, c'est YSELY qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation, puis il y aura 10 minutes d'échanges avec la commission.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une audition pour YSELY à base de linzagolix, dosé en comprimé à 100 mg ou 200 mg. Le linzagolix est un antagoniste des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines qui s'administre par voie orale une fois par jour à la dose de 100 ou 200 mg avant ou sans ajout d'une thérapie œstroprogestative. Il s'agit d'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 avec une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou obstétrique.

Dans un avis de la commission du 6 décembre, la commission a estimé que le service médical rendu était modéré, qu'il n'y avait pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique, pas d'ISP et une position dans la stratégie thérapeutique en tant qu'alternative sans possibilité de hiérarchiser YSELY par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents qui sont indiqués dans les ménorragies liées aux fibromes, ainsi que par rapport à RYEQO, qui est une trithérapie rélugolix associée à une thérapie œstroprogestative, qui est d'indication superposable à YSELY.

Les motifs de l'ASMR dans la stratégie thérapeutique comportaient les éléments suivants :

- la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo d'YSELY sur un critère de jugement principal qui était le volume des pertes mensuelles, évalué à 24 semaines dans deux études de phase 3 de méthodologie superposable avec une quantité d'effets du linzagolix qui apparaît modeste sur les saignements et une efficacité notable du placebo qui était observé dans les deux études ;
- l'absence de données comparatives par rapport à un comparateur cliniquement pertinent indiqué dans les ménorragies liées aux fibromes, alors qu'une comparaison était possible, exceptée avec RYEQO en raison d'un développement concomitant ;
- l'absence de données robustes sur des critères cliniquement pertinents, telles que la douleur et la réduction du volume des fibromes, des critères de jugement secondaires non hiérarchisés et exploratoires dans les deux études ;

- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, qui était également un critère exploratoire dans les études ;
- le profil de tolérance d'YSELT qui met en évidence un effet sur la densité minérale osseuse qui est partiellement atténuée, mais pas annulée par l'ajout de la thérapie oestroprogestative avec un recul de traitement dans les études limitées à 52 semaines et avec des populations incluses en surpoids ou obèses, donc à moindre risque d'impact sur la densité osseuse.

Je laisse la parole au laboratoire qui va argumenter sur le SMR et l'ASMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M^{me} LEVET.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission. Je me présente, je suis Chérifa Levet, directeur général des Laboratoires THERAMAX France. Je suis accompagnée de Monsieur le Professeur Hervé Fernandez, professeur de gynécologie, de Madame le Docteur Elke Bestel, responsable du développement clinique d'YSELT et de Monsieur Côme de Sauvebeuf, consultant. Nous sommes réunis aujourd'hui pour l'audition de notre spécialité YSELT, linzagolix, un antagoniste de la GNRH pour le traitement des fibromes utérins.

Les fibromes utérins restent encore sans traitement à ce jour, à l'exception des agonistes GNRH en préopératoire. Il devient donc urgent de disposer d'un traitement efficace qui intervient sur les symptômes de la maladie, qui soit bien toléré et qui améliore la qualité de vie des patientes. Nous avons sollicité cette audition pour rediscuter avec vous le niveau SMR que nous sollicitons important, l'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et revenir sur certains points que nous estimons fondamentaux.

Je laisse la parole au Professeur Hervé Fernandez.

M. le P^r FERNANDEZ. Bonjour à vous et merci de m'écouter. Je me présente, je suis professeur émérite à l'université Paris-Saclay et j'ai été pendant 15 ans chef de service à Bicêtre. Je suis par ailleurs rédacteur en chef de la principale revue de notre spécialité en langue anglaise. Je suis membre du Haut conseil de la Nomenclature, secrétaire chirurgie pour le CNP GO-GM, consultant pour des industriels, comme vous le voyez, et responsable du dossier des ultrasons focalisés qui sont en cours de validation par la Haute Autorité de Santé.

La maladie fibromateuse utérine, parce que c'est comme ça qu'il faut appeler cette pathologie, ne concerne pas uniquement les saignements, puisque les saignements sont présents deux fois sur trois. Elle a un impact majeur sur la qualité de vie, la santé reproductive et 10 % des femmes en âge de procréer ont des symptômes modérés à sévères qui vont amener au concept de précarité menstruelle qui est appliquée à cette maladie fibro-aqueuse.

Dans le même temps, par rapport aux lois bioéthiques, il y a une réflexion sur la possibilité d'avoir des grossesses jusqu'à 45 ans, ce qui veut dire que le devoir d'un praticien est d'essayer de conserver ou de réinstaurer une cavité apte à une implantation dans le cadre d'un traitement d'infertilité. Vous avez entendu, comme moi, hier notre Président qui a donné deux

priorités : quoi faire par rapport à la limitation des grossesses qui correspondent à cet événement sociétal. On observe que de plus en plus tardivement, les femmes souhaitent avoir des enfants. C'est une façon de réfléchir sur comment on doit éviter d'opérer les patientes car ces chirurgies ont tendance à altérer des possibilités de reproduction même si ça améliore la qualité des vies et les symptômes. Par ailleurs, dans notre utilisation, il y a la possibilité d'avoir des alternatives à la chirurgie représentées par la radiofréquence et les ultrasons focalisés qui, comme je vous le disais tout à l'heure, sont en lien et en réflexion sur l'utilisation. Voilà pourquoi le fait d'avoir des médicaments qui nous permettent de réfléchir et de mieux instaurer la place de la prise en charge dans cette maladie de la fibromatose utérine est tout à fait essentiel.

YSELTY a quatre schémas thérapeutiques. Il y a deux doses, 100 et 200 mg, qui peuvent être associées avec une add-back thérapie ou sans add-back thérapie. Ce qui est intéressant, c'est que le 200 mg peut avoir une action préopératoire ou pré-alternative thérapeutique compte tenu de son action sur le volume de l'utérus et des fibromes. Ce qui veut dire que là aussi, soit on est opéré, soit on a une alternative. Habituellement, on fait une première évaluation au bout de trois mois, les patients vont mieux, peut-être qu'un certain nombre ne sera pas opéré et on pourra switcher vers des traitements qui vont associer l'add-back thérapie.

Est-ce qu'il y a d'authentiques traitements qui sont des comparateurs pertinents ? Les progestatifs, parce que régulièrement on parle des progestatifs, on est le seul pays au monde où on parle des progestatifs dans la maladie fibromateuse. Je vous rappelle que les progestatifs n'apparaissent dans aucune recommandation internationale, la Cochrane n'en parle pas. Les progestatifs sont efficaces sur une association aux fibromes qui sont l'hypertrophie de l'endomètre, mais qui ne traite pas du tout le fibrome puisque la progestérone fait grossir le volume des fibromes. Donc, indépendamment des mises à jour par rapport au risque de méningiome et les alertes de l'ANSM, la progestérone n'est pas un comparateur cliniquement pertinent.

Il a des médicaments sans AMM, mais qui n'ont pas de données spécifiques dans les fibromes utérins. Vous avez les SUJ au lévonorgestrel, quelle que soit la marque. Vous avez l'acide tranexamique qui va agir sur une part de saignement. Je vous rappelle que la maladie fibromateuse, c'est loin d'être uniquement des saignements. De toute façon, il n'y a aucune indication ne mentionnant, pour les fibromes utérins, une indication de ces traitements. Ce ne sont donc pas des comparateurs cliniquement pertinents.

Ensuite, on a l'utilisation préopératoire, ce que je disais préalablement, et l'un des comparateurs, ce sont les agonistes. Les agonistes, c'est un traitement de trois mois. Habituellement, cela suffit pour obtenir ce que l'on souhaite, c'est-à-dire la régression qui va nous permettre de modifier ou de faciliter la technique opératoire, et de favoriser l'utilisation de la radiofréquence et des ultrasons focalisés, j'espère, prochainement. Les agonistes sont donc des comparateurs cliniquement pertinents.

M^{me} le D^r BESTEL. - Le linzagolix a été évalué dans deux études multicentriques internationales, randomisées en double aveugle et contrôlées versus placebo. Leur plan de développement a été discuté en amont avec deux agences du médicament, la MPA suédoise et le CVG néerlandais. Ce sont deux agences expérimentées dans le domaine des fibromes utérins.

Les spécificités pharmacocinétiques de notre molécule nous ont permis d'étudier deux doses qu'on a évaluées avec ou sans add-back thérapie. Nous avons recruté plus de 1 000 patientes. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de linzagolix pour réduire les saignements. Dans votre transcription, vous avez évoqué le taux élevé d'arrêt prématuré dans l'étude PRIMROSE 1. À l'inverse, ce taux était tout à fait acceptable dans PRIMROSE 2. En outre, le taux élevé dans le PRIMROSE 1 était probablement lié au fait que l'étude a été exclusivement conduite aux États-Unis dans des centres spécialisés pour les essais cliniques et ne suivant pas régulièrement les patients, alors que le PRIMROSE 2 était conduit majoritairement en Europe dans des centres qui incluaient leurs patients habituels. En plus, l'absence de différence de taux d'arrêt entre le groupe placebo et le groupe linzagolix montre que les arrêts n'étaient pas liés au traitement.

Vous avez aussi évoqué le taux de réponse élevé dans le groupe placebo. Celui-ci est lié à la manière de prendre en compte les données manquantes sans imputation dans l'analyse principale et avec imputation dans les analyses de sensibilité. On a fait les analyses suivantes. On a pris des saignements présents dans le journal, on a pris la moyenne des jours des saignements pendant la période de sélection, ou si le journal de la patiente n'était pas rempli, on a pris la moyenne des jours de saignements pendant les 49 jours précédents. Le taux répondeur observé dans le groupe placebo était plus faible dans les deux analyses de sensibilité. Ces deux analyses de sensibilité ont confirmé les résultats de l'analyse principale.

M. le P^r FERNANDEZ.- Deux études ont été réalisées PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2. Le poids des patients est plus important dont on sait très bien que c'est une constante dans la majorité des études nord-américaines parce que les patients sont en moyenne obèses. Les pertes sanguines sont importantes et toutes les patientes sont anémiées. Suivant les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, on a établi ce qu'on appelle le plan de prise en charge des patientes sur les saignements.

En France, on a établi la réhabilitation améliorée pour la chirurgie qui fait qu'il est hors de question d'opérer une patiente à moins de 12 gr d'hémoglobine dans le cadres des recommandations de l'APAC. Les critères d'inclusion des patients correspondaient, elles sont anémiées, à la nécessité d'un traitement. Elles ont aussi une altération de la qualité de vie avec un score de douleur qui était significatif. Sur un des éléments de la maladie fibromateuse utérine, on voit une action sur la réduction des saignements. Très rapidement, au bout d'un mois, on a une régression notable, en particulier avec les schémas thérapeutiques sur 100 et 200 avec ou sans add-back thérapie.

Quand on regarde le bénéfice observé sur tous les paramètres importants en pratique clinique, on voit que le 200 mg sans add-back thérapie est efficace sur tous les paramètres, aussi bien sur la douleur, la qualité de vie, le saignement et le volume. Cette action sur le volume correspond au comparateur dont on parlait tout à l'heure qui sont les agonistes. Bien sûr, pour le 100 mg, cela n'a pas d'action sur le volume, mais les indications ne sont pas du tout les mêmes puisque le 100 mg est une bonne indication pour les patients qui ne souhaitent pas un traitement hormonal complémentaire, donc add-back thérapie ou pour lesquels il pourrait exister une contre-indication d'un traitement hormonal associé. Ce que l'on va souhaiter avec le 100 mg, c'est un équilibre. Hormis le volume, ça a une efficacité sur l'ensemble des autres paramètres étudiés, ce qui est le cas si l'on associe une add-back

thérapie.

M^{me} le D^r BESTEL.- Après avoir démontré l'efficacité, un petit mot sur la tolérance. Étant donné le mécanisme d'action de la molécule, il était attendu de voir un impact sur la densité minérale osseuse. Cela a été observé dans tous les groupes linzagolix. Après arrêt du traitement, il a été observé un rétablissement au moins partiel de la DMO. De plus, les Z-scores ont montré des valeurs de DMO à la fin du traitement comparables à celles des femmes du même âge. Par ailleurs, les mesures de maîtrise de ce risque sont détaillées dans les RCT, en particulier le suivi par ostéodensitométrie qui permet d'adapter le traitement si besoin. Enfin, THERAMEX a conduit une étude PASS afin de suivre l'évolution de la DMO chez les patients traités par YSELTY jusqu'à une durée maximale de 4 ans de traitement.

M^{me} LEVET.- J'en viens maintenant aux conclusions pour rappeler à la commission, après toutes les informations partagées aujourd'hui, que la maladie fibromateuse utérine est une pathologie sociétale et le but est de conserver ou restaurer une cavité utérine apte à une implantation. Notre spécialité YSELTY est un traitement oral et sa flexibilité, avec ou sans add-back thérapie permet la prise en charge de toutes les situations cliniques pour les femmes.

En conséquence, notre demande porte sur une révision de l'évaluation de notre spécialité YSELTY à savoir :

- Premièrement, sur les cliniquement pertinents qui sont uniquement les agonistes et les antagonistes de la GnRH avec une indication dans le fibrome utérin et se plaçant au même niveau dans la stratégie thérapeutique.
- Deuxièmement, sur le SMR qui est important, car la quantité d'effets est importante au regard du pourcentage de réponse, ainsi que de sa rapidité, et la tolérance satisfaisante, sachant que l'impact sur la DMO peut être suivi, ce qui permet une adaptation du traitement.
- Troisièmement, sur l'ASMR de niveau IV pour tout ce qui a été énoncé pendant la démonstration d'aujourd'hui à savoir :
 - la supériorité versus placebo pour les quatre schémas thérapeutiques dans deux essais de phase III contrôlés, randomisés et en double aveugle ;
 - un effet important avec un court délai d'action ;
 - une amélioration de la qualité de vie ;
 - une réduction du volume des fibromes à prendre en compte pour la dose de 200 mg sans add-back thérapie compte tenu de l'atteinte de tous les critères secondaires avec ce dosage ;
 - un profit de tolérance acceptable avec un impact de la DMO qui peut être suivi

et qui permet au traitement d'être adapté et arrêté si besoin.

Nous vous remercions pour votre attention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Vous êtes parfaitement dans les 15 minutes. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires de la part de la CT ?

J'ai un petit commentaire concernant le critère de jugement principal. Est-ce que vous ne considérez pas qu'il aurait été plus pertinent de donner davantage d'importance au délai que permettrait ce traitement vis-à-vis de la chirurgie ou à la suppression dans certains cas, l'indication de chirurgie pour la femme concernée, plutôt que le volume de sang ?

M^{me} LEVET.- On n'a pas entendu le début de votre intervention. Est-ce que vous voulez bien répéter, s'il vous plaît ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous remercie d'avoir respecté le temps. *A priori*, il n'y a pas de question pour l'instant de la CT, mais moi-même, je voulais vous demander si au niveau du critère de jugement principal, je ne suis pas une femme mais je me mets à leur place, le plus intéressant, c'est d'avoir une chirurgie différée, voire supprimée. Est-ce que vous ne pensez pas que ce critère de jugement serait plus pertinent qu'un volume sanguin qui n'a pas beaucoup de conséquences, j'imagine, dans le quotidien de la vie de ces femmes ?

M. le P^r FERNANDEZ.- Cela dépend. Le volume sanguin, vous voulez dire la correction de l'anémie. De toute façon, on sait très bien qu'il y a une mésestimation en France de l'importance des saignements puisqu'une femme sur deux a une carence martiale, ce qui ne veut pas dire qu'elle est anémique. 10 % à peu près de la population a une anémie. Ne serait-ce que par rapport à la qualité de vie, la correction d'une anémie est un élément important. Effectivement, ce type de traitement a comme finalité de limiter ou de mieux circonscrire les indications opératoires ou l'arrivée des alternatives opératoires qui sont très favorables dans le cadre des plans d'infertilité, dans le cadre des conservations possibles des possibilités de grossesse jusqu'à 45 ans puisque ce sont des décisions des lois de bioéthique. Quand on a des outils qui nous permettent d'améliorer cette façon de faire, on saute dessus, si j'ose dire. C'est là qu'est l'élément important, primordial de l'intérêt de l'indication des antagonistes au sens large.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Une question d'Élisabeth Aslangul.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Je voulais savoir si vous aviez fait des études contre les SIU en mono qui sont indiqués en particulier dans la population des deux études, c'est-à-dire les femmes en préménopause. Si cela n'a pas été fait, pour quelles raisons, puisque c'est une alternative et cela marche relativement bien sur les saignements.

M. le P^r FERNANDEZ.- Je pensais avoir été, dans ma présentation, très logique. En aucune façon, les SIU à base de lévonorgestrel ne s'impliquent dans la prise en charge d'un traitement du fibrome. Cela s'implique dans le traitement des saignements. À une époque, on l'appelait hémorragie fonctionnelle. On est en 2024 et tout cela s'appelle maintenant *abnormal uterine bleeding* et il y a une classification internationale par la FIGO qui s'appelle le PALM-COEIN, c'est tout ce qui est côté COEIN, donc tout ce qui est non-organique. Le SIU au lévonorgestrel

peut avoir une indication. Comme je vous le disais, avec la maladie fibromateuse utérine, il peut y avoir des hypertrophies d'endomètre responsables d'une partie des saignements, mais que d'une partie des saignements. Rien à voir avec la maladie fibromateuse. En aucune façon, le SIU est un comparateur. Il suffit de lire la littérature internationale, ce n'est écrit nulle part. En France, ce n'est même pas écrit dans les recommandations de traitement du fibrome, hormis sur la partie saignement, mais la partie segment n'est que la partie immergée de l'iceberg de cette maladie fibromateuse utérine. Je pense qu'il faut arrêter de mettre les SIU comme comparateur dans la maladie fibromateuse utérine. Quand on souhaite conserver ou restaurer une cavité, ce n'est pas le SIU au lévonorgestrel qui va être impliqué du tout dedans.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Quel que soit l'âge par rapport à la ménopause ? Parce que pour passer un cap, ça pourrait être utile. Je ne parle pas d'une femme de 35 ans.

M. le P^r FERNANDEZ.- On n'entend pas bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu peux reformuler, Elisabeth, doucement.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Je demande si cette réponse est valable quel que soit l'âge. Pour une femme de 35 ans, on aura envie d'être efficace rapidement et être un peu plus radicale, mais pour une femme en périménopause, est-ce que ça ne peut pas aider quand même à passer un cap, puisque la ménopause est une partie de la réponse aux fibromes eux-mêmes ? C'est une question pour ma culture.

M. le P^r FERNANDEZ.- Ça va dépendre des symptômes. Une grande partie des patientes ont une pesanteur pelvienne, des douleurs, une compression urinaire, ce qu'on appelle une pollakiurie. Elles peuvent avoir des compressions avec des risques de constipation. Ce n'est pas le SIU qui va le traiter. Toutes les patientes ne saignent pas, loin de là. Et pour celles qui saignent, le SIU peut avoir, sur l'hypertrophie de l'endomètre, une action limitant le nombre de saignements, mais ça n'agira pas sur le reste de ce qui est responsable lié aux fibromes.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Donc, YSELY répond complètement aux pesanteurs pelviennes, etc.

M. le P^r FERNANDEZ.- Si la radicalité veut dire chirurgie, on fait tout pour limiter la chirurgie. Quand on regarde les résultats de nos chirurgies chez les patients de plus de 35 ans, par rapport au fibrome, ils ne sont pas si bons que ça. Voilà pourquoi on essaie de trouver une somme d'alternatives. Par exemple, l'embolisation, qui est un traitement connu pour la prise en charge du fibrome, est contre-indiquée dès qu'il y a un désir de grossesse. Ce qui fait que la première question qu'on pose à une femme qui vient nous consulter pour un fibrome, c'est : « Souhaitez-vous garder votre désir de grossesse ? ». Si la réponse est oui, on va complètement utiliser tout un algorithme de prudence stature différente, d'où l'intérêt d'utiliser des traitements comme les antagonistes parce que ça va s'impliquer dans une limitation des ABT et peut-être une meilleure conservation des possibilités de grossesse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une question de Dominique Luton.

M. le P^r LUTON.- Bonjour. Sur le plan méthodologique, je suis d'accord pour dire que les comparateurs cliniquement pertinents, ce sont plutôt le RYEQO et les antagonistes

injectables. Est-ce qu'il ne faudrait pas plutôt faire une comparaison entre YSELTY et les injectables avec comme objectif primaire la préparation de la chirurgie ou éviter la chirurgie ?

M. le P^r FERNANDEZ.- On est sur une part de l'indication. C'est pour cela que dans la présentation, je disais que le 200 mg sans add-back sur 3 mois, on est sur un axe similaire de préparation, mais on n'est que sur une partie de la prise en charge de la maladie fibromateuse utérine. L'idée générale est de considérer qu'il y a trop de chirurgies pour fibromes. D'ailleurs, il y a eu un rapport de Santé Publique France sur le nombre de chirurgies sur les fibromes, il notait bien le fait qu'il y en avait un excès. Lorsqu'on a utilisé à une époque ESMYA, on a diminué de 30 % le nombre de chirurgies, même si ESMYA n'est plus du tout d'actualité et c'est autre chose. Il n'empêche que le point important qui avait été noté, c'était cette limitation de la chirurgie. Donc, les agonistes comme comparateur, oui, mais on n'est que sur une petite proportion des patients que l'on traite. Mais, tu as raison, c'est un comparateur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON.- Bonjour. Vous nous avez bien démontré que la maladie fibromateuse, comme vous l'appellez, est une maladie globale qui entraîne des symptômes importants, qui a un impact sur la qualité de vie et pour laquelle le traitement doit au maximum préserver la fertilité. Du coup, je m'interroge sur le critère de jugement principal qui a été retenu car vous nous avez dit que le saignement n'était pas le point le plus important et que les alternatives qui diminuaient le saignement avaient peu d'impact sur la maladie. Je m'interroge donc sur le critère de jugement principal qui, dans ces études, est le volume du saignement.

M. le P^r FERNANDEZ.- Je vais répondre en premier, puis je passerais la parole ensuite à Elke par rapport à la méthodologie de l'étude.

Le saignement est présent dans la maladie fibromateuse utérine deux fois sur trois. L'avantage du saignement, c'est simple, on a un comparateur, ce sont les scores, en Europe, on utilise le score de Higham. Lorsqu'il est supérieur à 100, significativement, c'est un saignement considéré comme abondant, donc on a rendu objectif ce qui est en partie subjectif. C'est sûr que pour les facilités des études, avoir un score qui, à un instant T de temps et après X semaines de traitement, va être évalué, c'est facile de voir la différence. Voilà pourquoi c'est souvent placé comme premier élément. C'est la raison pour laquelle dans tous les médicaments qui sont arrivés depuis une dizaine d'années, on a eu les SPRM et le RYEQO, c'était la même chose, à chaque fois dans la majorité des études, c'est le saignement qui est pris parce que c'est peut-être le plus facile. *A posteriori*, on peut dire que ça peut être critiquable. Votre question est tout à fait rationnelle.

Je passe la parole à Elke qui était plus au niveau de la conception de ces études. Elle va vous dire les critères qu'on a décrits et pourquoi le scellement a été choisi, peut-être sur les mêmes critères que je viens de vous dire, mais je répondais en tant que clinicien. Pour des critères méthodologiques, elle est plus compétente que moi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très rapidement parce que le temps est pratiquement écoulé.

M^{me} le D^r BESTEL.- Comme je l'ai expliqué, les études ont été discutées avec deux autorités expérimentées dans l'évaluation d'études dans le fibrome utérin. Le fibrome utérin, quand on

regarde les symptômes qui sont embêtants pour la femme, tout en haut, ce sont toujours les saignements de la patiente. On a aussi évalué la douleur, la ménorrhée, etc., mais c'est toujours le critère qui sort d'abord. Quand on regarde le développement d'ESMYA qui a été fait en regardant le score PBAC, RYEQO a été fait avec les mêmes méthodes. Ce sont les critères que les autorités en Europe et la FDA veulent voir pour approuver les médicaments pour les fibromes. Après, on a les critères secondaires. On regarde évidemment le volume du fibrome, mais ce sont d'abord les saignements où l'on doit montrer l'efficacité pour être approuvé comme traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous remercie. Le temps imparti est terminé. Merci de votre présentation et de vos réponses à nos questions. Bonne journée. Au revoir.

M^{me} LEVET.- Merci à vous. Bonne journée. Au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez d'autres questions ou commentaires ? La comparaison au niveau de la question que j'avais posée au départ et du Hugues a un peu reformulée, c'est ce qui avait été fait pour RYEQO. C'est donc difficile d'exiger une comparaison différente, je le reconnais.

M. le P^r LUTON.- Quand on en avait discuté la dernière fois, on avait déjà dit, c'est ce que j'avais écrit dans mon rapport, que les histoires de comparateurs cliniquement pertinents, c'est vrai que tout ce qui est stérilet à la progestérone et progestérone per os, il était difficile de dire qu'ils étaient des comparateurs cliniquement pertinents. Cela a été exposé par Monsieur Fernandez, pour moi, assez clairement. Du coup, il nous reste potentiellement deux comparateurs cliniquement pertinents, mais il n'y a pas eu de comparaison avec les comparateurs, c'est un petit sujet. La seule chose dont on est sûr, c'est qu'il y a une efficacité sur les saignements. Finalement, on est au même niveau que RYEQO précédemment. En termes de SMR, je pensais qu'un alignement sur RYEQO me paraissait pertinent. Je vous donne mon avis, je suis là pour ça.

Ensuite, on a rediscuté avec Catherine récemment, hier. Ils avancent que ça peut avoir un intérêt dans le même schéma, pour éviter la chirurgie, que les injectables, sauf que l'AMM qui a été délivrée n'en fait pas mention dans l'indication préopératoire. Je pense qu'on aurait tort de se priver d'un médicament parce que l'arsenal thérapeutique n'est pas très consistant. On a quelque chose dont on a prouvé qu'il réduisait les saignements, qui reste malgré tout un des symptômes majeurs à traiter dans les fibromes, que ce soit en attente d'une chirurgie ou pas et plus ou moins en traitant les autres symptômes. C'est pour cela que j'insiste sur le SMR important. Par contre, pour l'ASMR, j'ai du mal à dire qu'il apporte quelque chose en plus que 333 et/ou les injectables, d'autant plus qu'on avait mis en évidence des difficultés méthodologiques dans le suivi des différentes études. Voilà ce que j'avais à vous dire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je ne prendrai qu'une seule question. Élisabeth. Désolé pour les autres.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Finalement, ce qui est montré, c'est la diminution du saignement. Dans la qualité de vie, le saignement rentre en compte pour les femmes atteintes de fibrome. Je persiste pour dire qu'une étude comparative versus un progestatif in situ aurait tout son intérêt parce que si on supprime le saignement, peut-être que la qualité de vie augmente.

Quand on nous parle de douleurs pelviennes intenses, un gros poids sur la vessie, etc., c'est vrai, c'est sûr, mais le problème, c'est que leur produit ne montre pas la réduction de ces symptômes, donc je suis un petit peu surprise.

Enfin, est-ce que tu crois vraiment, Dominique, que ça va relancer la natalité en France, comme l'a dit l'expert ?

M. le P^r LUTON.- Sincèrement, il y a un véritable problème actuellement. Il y a une singularité française avec l'usage des progestatifs. On se retrouve devant une carence de traitement possible d'un symptôme qui est véritablement invalidant pour nos patientes avec des répercussions sur leur qualité de vie, sur leur présence au travail. Je m'adresse à un certain nombre de femmes qui ont quatre à cinq jours par mois qui sont gâchés. Il y a un besoin. On nous propose un traitement dont on a qu'il a été testé versus placebo sur l'intensité des saignements. Donc pour moi, ça justifie le SMR important. Par contre, on n'a pas montré qu'il avait un avantage en plus par rapport aux autres.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- On est d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Désolé, Jean-Christophe et Patrick. Le Bureau rejoignait la position de Dominique et n'était pas opposé à un alignement sur RYEQO qui avait été évalué en 2002 avec un SMR important et une ASMR V. On était sur un SMR modéré et une ASMR V. Je vous laisse voter, pas d'objection de notre part. Stéphanie, je propose que l'on passe au vote du SMR et de l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Pour le SMR, il y a 18 voix pour un SMR important, 4 voix pour une SMR modéré. Pour le niveau d'ASMR, c'est une ASMR V à 22 voix.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc un SMR important et une ASMR V.

Une chef de projet, pour la HAS.- Excuse-moi, Pierre. J'ai une question sur les comparateurs cliniquement pertinents. Si j'ai bien compris, j'ajoute ENANTONE, DECAPEPTYL, GONAPEPTYL, les agonistes de GnRH indiqués dans le traitement préopératoire des fibromes. Ma question, c'était : est-ce que je maintiens aussi les comparateurs mentionnés indiqués dans les ménorragies liées au fibrome, qui sont par ailleurs mentionnés également pour RYEQO ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Il me semble qu'il faut laisser les mêmes que RYEQO. Je ne sais pas ce qu'en pense Dominique.

M. le P^r LUTON.- Même si je suis persuadé que les comparateurs, ce sont les agonistes. Pour des raisons de simplicité et ne pas tout embrouiller, on garde les mêmes. À la prochaine molécule qu'on nous propose de la même classe avec des études, il faudra leur dire que les comparateurs cliniquement pertinents, si c'est ce type de molécules, ce ne sont certainement pas les stérilets à la progestérone, sauf s'ils segmentent en fonction de l'âge, des symptômes et de l'anatomie de l'utérus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce qui n'est pas évident.

M. le P^r LUTON.- Non, c'est pour ça qu'on n'y arrive pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, donc laisse-les et on verra pour les prochains.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci.

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