



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Extension d'indication - RYEQO 40 milligrammes/1 milligramme/0,5 milligramme (Symptomatique de l'endométriose) (estradiol hémihydraté noréthistérone (acétate de) rélugolix) - (CT-20744)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer Gedeon Richter.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Le Pr Charles CHAPRON, Emmanuel EUMONT, Lynda LATRECHE rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de Gedeon Richter. On se réunit pour le réexamen de RYEQO pour lequel la présentation sera faite par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation, ensuite 10 minutes de discussion avec la CT tout aussi précises.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une audition dans le cadre d'une extension d'indication de RYEQO un comprimé pelliculé à base de trois principes actifs, le relugolix, un antagoniste de la GnRH, associé à de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans une nouvelle indication de RYEQO, à savoir les femmes adultes en âge de procréer dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

Lors de la réunion du 29 mai 2024, la Commission a estimé que le SMR de RYEQO est modéré et qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, une ASMR V dans la stratégie de prise en charge, et qu'il ne présente pas d'intérêt de santé publique.

L'ASMR V reposait sur les motifs suivants : la supériorité démontrée de RYEQO versus placebo sur les deux co-critères de jugement principaux, à savoir les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non menstruelles dans deux études cliniques de phase III de méthodologie comparable, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent et qu'une comparaison était possible ; de l'efficacité antalgique versus placebo qui apparaît modeste, car plus importante sur les dysménorrhées, il y a une coquille dans le libellé d'ASMR, ce sont les dysménorrhées, une efficacité plus importante sur ce critère par rapport à l'autre critère, les douleurs pelviennes non menstruelles, avec un effet placebo non négligeable, évalué sur la base de score dont les seuils étaient critiquables, et une consommation d'opioïde qui diminuait dans les études, mais qui ne s'annule pas avec la prise de RYEQO.

Il y a également un profil de tolérance de RYEQO qui apparaît favorable, avec néanmoins un recul maximal de 104 semaines qui a concerné 163 patientes. Ce recul ne permet pas de garantir l'absence d'effets sur la densité minérale osseuse, avec une utilisation plus longue. D'autant plus que les études excluaient les femmes avec des antécédents de fractures liées à un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Il y

avait également un constat de survenue de grossesse dans les études qui interrogeait sur l'efficacité contraceptive de RYEQO.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

Mme LATRECHE.- Bonjour à tous. Je me présente, je suis la directrice médicale du laboratoire Gedeon Richter. Aujourd'hui, je suis accompagnée par Monsieur Emmanuel Eumont qui est le Président du laboratoire et du Professeur Charles Chaperon qui est gynécologue et chirurgien, qui est le chef de service de gynécologie à l'hôpital Cochin, qui est ancien Président et fondateur de la SEUD, qui est une société savante qui s'intéresse à la prise en charge de l'endométriose et des pathologies utérines, qui est ancien Président de la Société française de gynécologie pelvienne, qui est membre de l'Académie de chirurgie et qui est membre du Comité scientifique de l'association de patientes EndoFrance. Le Professeur Chaperon a souhaité nous accompagner aujourd'hui, puisqu'il a à son actif plus de 500 publications dans la prise en charge, le traitement et le diagnostic de l'endométriose. Il souhaitait vous apporter son éclairage sur le dossier de RYEQO aujourd'hui. Professeur je vous laisse la main.

M. CHAPRON.- Merci beaucoup. (*Inaudible fichier - 00:12:12*) les patientes douloureuses qui présentent une endométriose. L'endométriose est une pathologie qui touche 10 % des femmes. Vous connaissez tous dans votre entourage des patientes qui ont une endométriose. Les deux symptômes les plus fréquents sont la douleur et l'infertilité, ce qui entraîne un impact sur la qualité de vie qui est considérable, tant sur le plan personnel, conjugal que professionnel. La douleur n'étant pas pathognomonique de l'endométriose, il existe un retard diagnostique qui est excessivement important, de sept à dix ans. L'ensemble de ces éléments contribuent à un coût économique majeur de l'endométriose, tant sur le plan des coûts indirects pour l'absentéisme, pour la productivité, mais également les coûts directs sur le plan thérapeutique, et parmi les coûts directs, les plus importants sont ceux qui sont causés par la chirurgie.

Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que l'endométriose est une maladie chronique qui est liée à la menstruation. L'approche de l'endométriose doit être une approche au long cours, tout au long de la vie reproductive, depuis la puberté jusqu'à la ménopause, avec des impacts sur la qualité de vie qui vont être différents selon la période de vie de la patiente. Aujourd'hui, au niveau national et international, il y a une prise de conscience manifeste de la nécessité, étant donné la fréquence et l'impact, de trouver des propositions thérapeutiques innovantes, de créer des filières de soins et d'améliorer la prise en charge et la qualité de soins des patientes.

Aujourd'hui, nous sommes à un carrefour en ce qui concerne la prise en charge de l'endométriose. Le diagnostic aujourd'hui n'est plus un diagnostic chirurgical. On diagnostique l'endométriose sur l'interrogatoire, sur l'imagerie, voire sur les tests biologiques, et la cœlioscopie n'est plus nécessaire pour faire le diagnostic. Ce changement de paradigme est excessivement important, puisque la prise en charge devant être au long cours, on est en train de privilégier une prise en charge médicale, et la chirurgie ne sera réalisée qu'au cas par cas,

de façon à éviter ces patientes qui, antérieurement, avaient des chirurgies qui étaient répétitives et, dans certains cas, même inutiles.

Au niveau international, que ce soit en Amérique du Nord, en Asie, en Europe, toutes les recommandations aujourd'hui vont dans le même sens : proposer un traitement médical de première intention si les patientes sont douloureuses, sans désir de grossesse. Il faut donc aborder l'évaluation de RYEQO, non pas au vu des données qu'on a aujourd'hui en France, où on est un peu en retard, mais au vu des données récentes publiées ces deux dernières années dans toutes les sociétés internationales.

Quels sont les produits que l'on peut utiliser sur le plan banque médicale ? De première intention, on a les AINS, qui ne sont pas complètement anodins puisqu'ils peuvent entraîner des insuffisances rénales, et les médicaments hormonaux, c'est-à-dire les pilules oestroprogestatives, les progestatifs, les dispositifs intra-utérins. Le DUPHASTON est un médicament, une progestérone naturelle qui n'a aucune indication et aucune efficacité dans l'endométriose. Le problème des macroprogestatifs est qu'ils entraînent une complication importante, c'est-à-dire un risque de méningiome, ce qui fait que les praticiens ne le prescrivent plus, et surtout les patientes, on a ce retour par les associations de patientes, ne veulent plus recevoir ce médicament. D'autre part, la décision a été prise de modifier la prescription avec, à partir du mois de juillet 2024, une complexité de prescription et de délivrance en pharmacie.

Aujourd'hui, l'ensemble des sociétés savantes s'accordent pour dire que le traitement de référence, c'est le dienogest, qui est un progestatif spécifiquement conçu pour le traitement médical de l'endométriose et qui aujourd'hui est considéré comme le médicament de première intention. Mais comme tous les médicaments peuvent entraîner des effets secondaires qui peuvent amener à l'arrêt du traitement. Il peut y avoir aussi des échappements quand on contrôle, d'où la nécessité de trouver des médicaments de deuxième intention.

Aujourd'hui, les médicaments de deuxième intention, le médicament de référence, sont les agonistes de la GnRH. Les modalités de prescription de ces agonistes est par voie injectables. Ils ont un problème important, c'est-à-dire qu'il y a un effet paradoxal qu'on appelle un effet flare-up au début de la prescription qui va entraîner des effets secondaires et retarder la mise en place de l'efficacité du traitement. Comme pour tous les médicaments, il y a évidemment un risque d'échappement. Surtout, ces médicaments sont très hypo-estrogénisants, donc ils vont entraîner un impact sur la minéralisation osseuse et ils nécessitent de façon parallèle un deuxième traitement du traitement de l'endométriose, c'est-à-dire une add-back thérapie. Or, les retours que l'on a des patientes, les retours que l'on a des associations de patientes montent en pratique quotidienne que cette add-back thérapie n'est absolument pas prescrite de façon régulière. Enfin, l'efficacité a été démontrée de ces agonistes de la LHRH uniquement pour une durée d'un an.

Aujourd'hui, on est un peu démuni et on doit rechercher d'autres produits thérapeutiques qui vont nous aider en deuxième intention si les premiers médicaments comme le dienogest sont inefficaces ou mal supportés.

C'est là où RYEQO intervient et présente tout son avantage. C'est le premier analogue qui est prescrit par voie orale et ça, c'est un élément, un bénéfice considérable pour la patiente. Vous allez avoir en un seul comprimé trois principes actifs : le relugolix et l'add-back thérapie à base de E₂ et de NETA, sous une forme galénique dont l'efficacité a été prouvée depuis maintenant plus de 20 ans. Il va permettre d'éviter les effets secondaires hypo-estrogéniques et permettre de préserver la densité osseuse des patients.

Les avantages de cette proposition, c'est que vous avez une prescription orale, ce qui est énorme pour la patiente, vous avez une action qui est rapide dans les 24 heures et qui est immédiatement réversible et ça, c'est très important parce que ces femmes peuvent aussi vouloir mettre en route une grossesse. Si elles arrêtent leur traitement, elles pourront essayer d'être enceintes le mois suivant. Vous n'avez pas d'effet flare-up et vous avez un effet contraceptif dès la mise en route du traitement au premier mois. L'utilisation a été évaluée pour une période deux fois plus longue que pour les agonistes, sur une période de deux ans.

Nous considérons que le RYEQO est un médicament de deuxième intention dans le traitement des douleurs chez les patientes endométriosiques.

Sur cette diapositive, vous voyez que le remboursement est effectif dans de très nombreux pays. Il est en cours dans d'autres pays et il ne faut pas que la France soit en retard sur l'offre thérapeutique, qui est très originale et bénéfique, par rapport aux autres pays européens.

Sur le plan des performances, l'évaluation a montré que l'efficacité était démontrée. Toutes les instances européennes ont montré qu'on avait une efficacité avec le RYEQO qui était significative sur les dysménorrhées et sur les douleurs pelviennes chroniques non menstruelles. Même chose sur la qualité de vie, on a une amélioration qui est significative pour tous les paramètres qui ont été évalués. Ce qui est important c'est que lorsque dans un des bras de l'étude, on a prescrit le RYEQO sans add-back thérapie associée, on a vu qu'il y avait un impact immédiat sur la densité osseuse, ce qui veut dire que le fait d'associer dans le même comprimé le principe actif et add-back thérapie était très intéressant sur le plan physiopathologique pour prévenir ces impacts sur la minéralisation osseuse.

Il y a un effet contraceptif qui est dû à l'action rapide. Comme on l'a dit, c'est immédiatement réversible, et si effectivement sept grossesses ont été obtenues, les enquêtes ont montré qu'il s'agissait d'un défaut d'observance des patientes qui n'ont pas pris leur médicament. Si une patiente ne prend pas sa pilule, elle sera aussi enceinte, donc à mon avis, ce n'est pas à mettre au débit du médicament, loin de là.

Sur le plan de la tolérance, elle est favorable, avec un impact évalué à deux ans sur la densité minérale osseuse qui est maintenue. Comme on l'a dit, la prévention en ce qui concerne la

densité osseuse est immédiate puisque l'add-back thérapie est associée au principe actif. Si on fait une évaluation globale des effets secondaires de la tolérance pour les études qui ont été faites sur ce médicament dans l'indication des fibromes ou dans l'indication de l'endométriose, on voit que les données sur les syndromes vasomoteurs, la tolérance, sont satisfaisantes.

Ce qui est important pour nous, c'est de dire que ce médicament est un médicament que l'on propose en deuxième intention et qui doit être comparé au seul médicament de référence aujourd'hui de seconde intention, qui sont les agonistes de la GnRH. Pourquoi ? Parce qu'ils ont une efficacité similaire. Une étude a été publiée en 2021 en *Fertility et Sterility*, qui est un grand journal de nos spécialités, qui a montré que l'efficacité des analogues et des antagonistes dans cette indication était strictement la même. De la même façon que pour les analogues, c'est un médicament qui est prescrit en seconde intention, et l'avis actuel de la commission de transparence définit d'ailleurs comme population cible pour RYEQO, celle des agonistes.

Si on se résume, par rapport aux médicaments aujourd'hui de référence de seconde intention, on a des bénéfices qui sont considérables avec le RYEQO, on a un effet qui est immédiat, sans effet flare-up avec les effets secondaires, on a une prescription qui est très simple, puisque le principe actif et l'add-back thérapie sont donnés par voie orale en un seul et même comprimé, ce qui va être beaucoup plus agréable pour la patiente et qui va surtout faciliter l'observance du traitement. Or, on voit bien qu'aujourd'hui, il y a une évolution à privilégier le traitement médical, le traitement au long cours. Si on veut permettre aux patientes d'adhérer à ce traitement, il faut effectivement leur faciliter les modalités de prescription. Enfin, le fait que l'add-back thérapie soit associée aux principes actifs avec action immédiate est un plus qui est important.

À la lumière de toutes ces données scientifiques qui sont démontrées, qui sont prouvées, en tant que personnalité qui traite énormément de patientes depuis des années, en en parlant avec les associations de patientes, je pense qu'il y a un véritable bénéfice médical à la prescription de ce médicament, tant sur les modalités de pratique que sur les modalités d'action et, surtout, cela comble un vide considérable qui n'existe pas aujourd'hui sur le marché, la prescription de per os d'un médicament au long cours avec une add-back thérapie. En termes de santé publique, puisque ces médicaments doivent être prescrits au long cours, le bénéfice sera majeur pour les patientes et également pour la société.

Je vous remercie.

Mme LATRECHE.- Merci, professeur. J'en viens à notre demande, qui est l'objet de cette audition. Cette demande tient en trois points. Elle est de reconsidérer le niveau de SMR, les comparateurs et le niveau d'ASMR.

Nous demandons un SMR important en raison du fardeau de la maladie et des résultats cliniquement et statistiquement significatifs de nos études pivots.

Nous demandons à ce que les agonistes soient considérés comme les seuls comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où, ce que vous a exposé le Professeur Chapron, ils appartiennent à la même classe pharmacologique, ils ont une efficacité similaire aux antagonistes et donc (*inaudible fichier 1 – 00:24:06*). C'est un traitement de seconde intention. Et bien sûr, c'est la même population cible qui a d'ailleurs été donnée par la commission de transparence.

Enfin, nous demandons une ASMR IV, puisqu'on l'a bien vu dans la démonstration du Professeur Chapron, le besoin médical est partiellement couvert. Il y a une nécessité de pouvoir traiter les patientes plus longtemps, on est aujourd'hui avec des traitements, les agonistes, qui ne peuvent être prescrits que pendant un an, avec une problématique d'échappement et la nécessité de prescrire conjointement une add-back thérapeutique. Cette durée d'utilisation de RYEQO, qui a été validée jusqu'à deux ans, permet à la femme de planifier sa vie familiale et aux praticiens de planifier le moment de la chirurgie.

Pour toutes ces raisons, nous demandons la révision de l'avis du 29 mai dernier, pour permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique en seconde ligne, et permettre aux femmes de bénéficier d'une nouvelle alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'endométriose. J'en ai terminé et nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci et merci pour le respect du temps. Je vous signale malgré tout que vous avez des gros problèmes de micro, on vous entend mal et il y a de l'écho, ce n'est pas facile. Je voulais savoir s'il y avait des questions ou des commentaires de la part des membres de la CT. Oui, Dominique Tregoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour, merci. Je voulais savoir s'il y avait des risques de malformation en cas de survenue d'une grossesse.

M^{me} LATRECHE.- Non, les profils de sécurité ont été étudiés. Il n'y a pas de risques de malformation pour les enfants. Il n'y a pas de toxicité fœtale connue à ce jour, le profil de tolérance est bon à ce niveau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais deux questions pour Monsieur Chapron. Comment vous justifiez une demande d'ASMR IV dans une étude versus placebo alors que, comme vous l'indiquez, un comparateur était accessible, les agonistes du GnRH ? Deuxième question, vous avez dit dans votre introduction qu'il y avait des effets contraceptifs qui étaient intéressants. Est-ce qu'il y a eu des survenues de grossesses en cours d'études. Vous pouvez commenter ces deux points ?

M. CHAPRON.- En ce qui concerne les grossesses, comme je vous l'ai dit et peut-être un peu rapidement, ce sont des patientes qui avaient oublié leur comprimé. C'est normal que s'ils oublient un comprimé qui est contraceptif, elles auront un risque d'être enceintes, comme toute contraception orale, on ne peut le mettre au débit du médicament. Il faut comparer le médicament par rapport à un comparateur qui est de la même catégorie scientifique. Aujourd'hui, il n'y a pas de molécules sur le marché qui associe le principe actif et l'add-back

thérapie. C'est pour cela que les études n'étaient pas possibles à réaliser. A côté de cela, on a tous les avantages que je vous ai présentés des antagonistes par rapport aux analogues, le flare-up, l'effet immédiat et la réversibilité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien, mais pour nous, ce n'est pas ça un comparateur. Ce n'est pas forcément le même mode d'action. C'est un produit qui se situe sur la même ligne thérapeutique, dans la même indication. Vous l'avez vous-même positionné comme cela. C'est pour cela que je ne comprends pas bien le design de l'étude.

M. CHAPRON.- Je suis d'accord, mais le problème, c'est que là nous nous basons sur des recommandations françaises qui datent de trop longtemps. Aujourd'hui, dans toutes les recommandations internationales, notamment celles de l'ESHRE qui ont été publiées l'année dernière, nous avons une recommandation de prescription qui est progressive, avec les médicaments de première intention, comme le dienogest. Si ce dienogest n'est pas efficace ou échappe au traitement, nous avons à ce moment-là des médicaments de seconde intention. C'est là où le comparateur qui doit être choisi pour l'antagoniste est l'agoniste de la LHRH. C'est publié dans les cinq ou six recommandations internationales qui préconisent cette stratégie de prescription graduée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Dominique Luton.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Ce que j'ai déjà dit, c'est que c'est un procédé innovant. Il faut sortir des paradigmes dont vous avez l'habitude en termes de comparaison. Si vous voulez faire une étude randomisée contre placebo en comparant la forme injectable et la forme orale, c'est extrêmement compliqué. Là on est obligé de partir de zéro parce que c'est une première application sous cette forme. Il me semble que c'était le format adapté, en termes d'étude parce que, de toute façon, il n'y avait pas d'autre option.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK.

M. CHAPRON.- Le comparateur doit être l'agoniste parce que le but n'est pas de choisir entre le dienogest ou l'antagoniste. Le problème, c'est quels sont les bénéfices, puisqu'on est dans un niveau de deuxième intention, puisque les premiers médicaments n'ont pas marché, de voir quels peuvent être les bénéfices de l'antagoniste par rapport à l'agoniste.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur la population cible, comme on l'a indiqué dans l'avis, on manque de données pour estimer cette population en seconde intention. On s'est basé sur la seule donnée qu'on avait, à savoir les femmes qui relèvent d'un traitement par analogue de la GnRH. C'est une population cible minimale. C'est une estimation qui n'est pas satisfaisante, mais on s'est basé sur les données que l'on avait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, pas d'autres questions ou commentaires ?

M. EUMONT.- Juste un élément sur la population cible. C'est pour cela que dans notre demande initiale, sur la base des éléments en notre disposition, nous avons réévalué cette population cible qui était celle de ZEULIDE pour la passer de 13 000 à 20 000 sur la base des éléments que nous avons en notre disposition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bonne journée.

(Le Pr Charles CHAPRON, Emmanuel EUMONT, Lynda LATRECHE quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des compléments de discussion ? Dominique, tu veux réintervenir ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- J'avais fait un rapport qui était plutôt en faveur la dernière fois. La présentation de Charles Chapron est, pour moi, tout à fait claire. Voir un chirurgien qui avait l'habitude de faire des célioscopies à tout va, finalement, se ranger du côté d'un médicament, c'est qu'il a tout de même des arguments, ce ne sont pas des fantaisies. Il a clairement expliqué qu'il y avait une efficacité. Du côté des associations de patients, le fait d'avoir une forme orale était un énorme plus par rapport à la forme injectable et ses effets secondaires de flare-up. Ce médicament innovant à son sens, méritait d'avoir un SMR important et une ASMR IV. Je ne vais pas reprendre tout son argumentaire, cela me paraît vraiment clair.

Juste une chose, ce qu'il a dit aussi, parce que c'est quelque chose que l'on avait discuté la dernière fois, c'était que Lise Duranteau, enfin, ce n'est pas bien de parler quand les gens ne sont pas là, avait dit que l'on pouvait faire une individualisation des traitements avec les injectables ensuite faire au cas par cas. Manifestement, en vie réelle, cela ne marche pas. Le fait d'associer l'agoniste de l'œstrogène et de la progestérone permet justement d'éviter les effets secondaires. Mais à mon avis, s'il faut associer cet avis, je ne sais pas comment cela peut se faire, mais il faut demander au laboratoire d'avoir une étude de vigilance sur deux ou trois ans pour avoir le cœur net des effets secondaires, et si en vraie vie, cela marche aussi bien que cela.

Ce produit répond à un besoin clinique clair pour les patientes endométriosiques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Une question pour ma gouverne : les formes injectables, c'est tous les jours ou c'est tous les 28 jours ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, c'est tous les mois. Il y a plusieurs types. Cela peut être tous les mois ou tous les trois mois.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La charge n'est tout de même pas considérable pour les patients. Le bénéfice de la forme orale n'est tout de même pas considérable. C'est différent si l'injection était quotidienne.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est toi qui le juges.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Si on dit qu'elles doivent prendre un traitement substitutif, une add-back thérapie, elles ont tout de même une prise quotidienne. Là, elles ont la prise quotidienne, l'injection et derrière l'injection, le possible effet flare-up.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai l'impression que le laboratoire n'a pas complètement compris que l'on n'a jamais remis en cause l'efficacité du traitement. C'est davantage le niveau de preuve qui n'est pas favorable puisqu'ils ne se sont comparés qu'au placebo alors qu'ils pouvaient le comparer justement par rapport aux analogues une fois par mois et l'add-back thérapie tous les jours. Je ne vois pas en quoi ce n'était pas possible. Si l'on tient compte de la doctrine, c'est normal qu'on ait mis modéré ASMR V.

En plus, il dit que le traitement injectable a tendance à s'épuiser, mais là, avec RYEQO rien ne nous prouve que l'épuisement ne va pas apparaître également puisqu'on n'a pas de recul qui permette de dire qu'il n'y aura pas un épuisement après. Il y a tout de même malgré tout plein d'interrogations qui, pour moi, ne permettent pas de le mettre avec un SMR important et une ASMR IV. Le médicament va être accessible sur le marché, il sera disponible. Personne ne dit qu'on ne veut pas de ce médicament, sauf qu'ils ne se sont pas donné les moyens d'apporter des preuves suffisantes pour au moins le positionner par rapport à l'autre, et comme ça, obtenir un SMR important, et voir après pour une ASMR IV. Mais ce n'est pas parce qu'il va y avoir une piqûre par mois ou pas que cela mérite une ASMR IV. Je dis cela par rapport à Monsieur Luton.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, bien sûr. Il me semble que dans l'indication pour les fibromes, il faudrait que je le revoie, mais il me semble qu'on avait mis un SMR important.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'était un SMR important dans les fibromes.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- On avait le même champ d'expérimentation à peu près.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on avait également des études versus placebo.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- La différence, on avait mis important et ASMR V pour les fibromes. Je me trompe ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est ça.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne vois pas pourquoi là, il n'y a pas un SMR important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était quel critère de jugement sur les fibromes ? Parce qu'il y avait un problème aussi ici de critères de jugement, autant que je me souviene,

de la taille d'effet sur un seuil qui était bizarre. C'était quoi sur les fibromes, le critère de jugement ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Comme l'idée vient de me remonter, je ne l'ai plus précisé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était le volume de saignement.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, c'était parce qu'il y avait toute une argutie sur quel était le meilleur critère à adopter pour quantifier les saignements.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est aussi pour ça qu'on n'a pas mis important. C'était aussi à cause du critère de jugement principal.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- On avait mis important justement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais ici, dans cette étude.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- D'accord. Mais le critère de jugement principal ici, c'était les douleurs. On l'a par rapport au placebo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais avec un seuil de définition, d'intérêt qui était bizarrement choisi et pas très documenté.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne sais pas, si cela a été adopté dans différents autres pays, je pense qu'ils sont équipés des mêmes neurones. Si au niveau du village gaulois, cela ne marche pas...

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Luton, personne ne dit que cela ne marche pas. On aurait mis SMR si cela ne marchait pas.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- D'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils n'ont apporté aucune donnée nouvelle, ou je me suis endormie.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Enfin, vous voyez bien que quand vous mettez un SMR qui n'est pas important avec une ASMR IV, c'est idiot, d'accord, mais cela n'aide pas le laboratoire ou cela ne le pousse pas à le mettre sur le marché.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais intervenir sur le fait qu'effectivement, ils ne nous ont pas vraiment apporté d'éléments nouveaux par rapport à notre jugement. D'un autre côté, c'est tout de même un concept nouveau. Ce qui m'a intéressé c'était d'entendre que Charles Chapron, qui est un expert reconnu dans la matière, chirurgien à Port-Royal, ait complètement modifié son concept. D'une approche chirurgicale coelioscopique, on passe

maintenant à un traitement médical précoce. Je rappelle qu'il y a quelques éléments pour penser que l'on peut faire possiblement le diagnostic d'endométriose sur des tests biologiques. Il y a un article qui était effectivement provisoire publié dans *New England Journal of Medicine Evidence*, sur le fait qu'un test biologique qui était proposé sur des ARN permettait ce diagnostic précoce. Or, je plaiderai personnellement pour le fait qu'on donne un SMR important, même si l'ASMR est V, puisqu'il y a une comparaison contre le placebo et non pas contre un comparateur actif. Mais le SMR important me semble s'imposer par rapport au SMR modéré.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais ce n'est pas ce médicament qui a emmené le changement de paradigme.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, tu as raison, mais d'un autre côté, c'est tout de même un ensemble. C'est une maladie prévalente, très prévalente, et qui, quelque part, a besoin d'être traitée avec de nouvelles approches. Cette approche est une approche diagnostique d'un côté et une approche médicale précoce de l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Faut-il considérer leur question de ne prendre comme comparateur que les agonistes GnRH ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Il l'a clairement positionné en deuxième intention, au même niveau que les agonistes injectables. C'est ça le comparateur.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-on considérer que l'indication veut dire que c'est en deuxième ligne ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il l'a dit.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, mais regarde, faut-il éventuellement qu'on fasse une restriction ? Cela veut-il dire : le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ? Un antécédent de traitement médical, cela veut dire que c'est d'emblée en deuxième ligne. Si c'est d'emblée en deuxième ligne, alors peut-on considérer que les seuls comparateurs sont les agonistes GnRH ? À ce moment-là, il faut répondre à la question oui sur leur demande.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je l'ai compris comme cela. Je ne sais pas ce qu'on pense Dominique, mais je l'ai compris exactement comme tu viens de le formuler, Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, d'accord, mais cela veut dire qu'il faut qu'on change alors, parce qu'on a pris tous les comparateurs. Il ne faut le mettre qu'avec les comparateurs qui sont les agonistes GnRH, donc il faut répondre favorablement à la demande qu'ils ont faite à ce moment-là sur ce sujet.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Depuis le début, on dit que le comparateur, c'est les agonistes et que c'est une deuxième intention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il fallait qu'on le souligne.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne comprends pas, Michel, quand tu dis « répondre favorablement ». Ça veut dire quoi « répondre favorablement » ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils ont trois questions. Ils demandent un SMR important, ils demandent une ASMR V et ils demandent que les seuls comparateurs soient les agonistes et pas les autres, puisqu'on a mis tous les autres également comme comparateurs. La cheffe de projet va répondre à ma question.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, j'ai mis les comparateurs recommandés en seconde intention. Il y a le dienogest notamment qui a une AMM et qui est recommandé en seconde intention, même si le professeur Chapron a dit qu'il peut avoir une place en première intention. Mais dans les comparateurs, il y a uniquement des molécules qui ont une AMM ou qui sont recommandées en seconde intention, en vue des recommandations en vigueur en France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Celles qui sont un peu anciennes dont il parlait ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elles datent de quand ? Tu peux le rappeler ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les recommandations datent de 2017.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais dans l'étude, les femmes qui étaient incluses, il n'y avait pas de notion du fait qu'elles échappaient à quoi que ce soit, si ? Il ne me semble pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je ne crois pas non plus. Elles avaient simplement eu un traitement avant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on n'avait pas tellement d'informations sur la stratégie de traitement qu'elles avaient reçue, dans quel ordre elles avaient reçu les traitements.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, elles étaient sélectionnées sur la douleur, c'est tout.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Elles étaient sélectionnées sur le fait aussi qu'elles avaient eu un traitement antérieur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Géric, tu avais levé la main, elle a disparu, je ne sais pas si tu voulais parler.

M. MAURA, CNAM.- Je voulais juste appuyer les remarques de Monsieur Trinh Duc et dire qu'il ne faudrait tout de même pas tomber dans la caricature quand on présente ce genre de médicaments. Parce que oui, c'est efficace, mais quand on regarde l'utilisation des opioïdes dans SPIRIT 2, par exemple, à 24 semaines, chez les femmes qui n'utilisaient pas d'opioïdes, à 24 semaines, c'était 82 % versus 51 %, cela veut dire qu'on n'a pas tout de même une efficacité absolue. Quand j'entends : « oui, elles ont eu des grossesses, mais elles n'avaient qu'à prendre leur traitement », c'est un peu aussi caricatural. Il y a peut-être des raisons pour lesquelles elles ont arrêté le traitement. Enfin, au-delà de 104 semaines, on n'a pas de confirmation sur l'effet de perte osseuse de la DMO, qui fait partie des risques identifiés dans le POC.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Sur la perte osseuse par rapport au RYEQO, dans le design d'études avec l'introduction secondaire, ils montrent justement que le fait d'adjoindre l'estrogène et la norethisterone permet d'en limiter l'impact.

M. MAURA, CNAM.- Ce n'est pas ce que je dis, je dis « au-delà de 102 semaines ».

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- D'accord. Cela fait partie des études qui doivent continuer à être faites. Maintenant, s'il faut attendre dix ans en mode d'expérimentation pour que finalement, on montre que...

M. MAURA, CNAM.- Ce n'est pas non plus ce que j'ai dit.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- D'accord. Mais à un moment il faut se jeter à l'eau, c'est tout, c'est ce que je veux vous dire.

M. MAURA, CNAM.- On a bien compris, on a bien compris « les Gaulois, etc. », mais ne soyons pas dans la caricature, c'est tout.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne suis pas caricatural.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau était plutôt d'avis de maintenir l'avis initial, mais je vous laisse voter le maintien ou non maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, il y a 9 voix pour le maintien, 11 voix contre et une abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On revote. L'ISP, ce n'est pas la peine, on n'en a pas reparlé, donc ce n'est pas utile. Nous allons revoter SMR, ASMR puisque la discussion peut porter sur les deux.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le SMR, nous avons 11 voix pour important, 9 voix pour modéré, une abstention. Concernant le niveau d'ASMR, 19 voix pour le niveau V, une voix pour le niveau IV, et une abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc, c'est important, V. Très bien, merci à tout le monde.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Maintient-on le dienogest comme comparateur ou pas ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'étais d'accord avec toi. Je répondrais favorablement aussi à leur demande. Je ne mettrai que l'agoniste du GnRH, mais je ne sais pas.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je pense que cela va jouer sur l'ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Possible. Quelqu'un s'oppose-t-il à cela ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- À quoi, précisément ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Au fait d'accéder à leur demande pour le comparateur, et de ne retenir que l'agoniste du GnRH.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'accéderai.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je pense que c'est raisonnable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire différemment. Qui s'oppose à cela ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Quelles sont les recommandations internationales récentes ? On a vu que les recommandations françaises étaient anciennes, mais y a-t-il des recommandations plus récentes ? Parce que pour nous, c'est difficile de trancher.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je me tourne vers la cheffe de projet ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, il y a des recommandations, je ne sais plus si c'est européennes. Il y a des recommandations françaises de 2017. Après, des recommandations européennes de 2022, si je ne me trompe pas.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, c'est 2022, c'est l'ESHRE.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Par contre, sur le dienogest, parce que là, dans l'avis, je me suis basée sur les recommandations du CNGOF. Le dienogest n'est pas en première intention, enfin, il est recommandé en seconde intention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Au niveau de la stratégie.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Sauf que depuis, tout ce qui est macro-progestatif a été dézingué, et qu'il n'y a quasiment plus d'utilisation de ceux-là.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le dienogest est toujours recommandé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans les recommandations de 2022 ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je suis en train de regarder les recommandations.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Les recommandations de 2022 mettent les progestatifs sur le même plan que le dienogest. Page 25 de l'ESHRE, si vous avez le document sous les yeux.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je regardais le dossier du laboratoire.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Là, c'est le dossier de l'ESHRE que j'ai.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça veut dire qu'on doit le reconnaître. S'il est au même niveau, on doit le conserver comme comparateur.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, il est au même niveau que les progestatifs, or ce n'est pas les progestatifs qu'on a dit qui étaient les comparateurs. On a dit que le comparateur, c'est les agonistes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est en quelle ligne ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Justement, dans les *guidelines* de l'ESHRE, ils sont au même niveau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En deuxième ligne ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, pas en deuxième ligne. Ils n'ont pas rédigé les choses de telle sorte qu'on identifie clairement la première ligne et la deuxième ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est difficile de se prononcer parce que je veux bien refaire voter, mais on ne vote que sur des bases solides et là, franchement, ça ne l'est pas totalement. Ce qu'il faudrait, c'est la recommandation de deuxième ligne, la plus récente.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je la cherche.

M. Le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Dans le rapport de Lise Duranteau, elle mentionnait que « dienogest avait une indication AMM, et selon les recommandations de 2017, était indiqué en seconde intention, actuellement largement prescrit, y compris en première intention, dont un consensus français Fernandez 2023 soutient cette indication. »

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'après ce que disait la cheffe de projet, dienogest est indiqué dans les deux lignes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il a l'indication large endométriose, et qu'il est recommandé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un CCP, s'il est recommandé dans les deux lignes. On va laisser comme cela, c'est un CCP, on n'a pas d'éléments solides pour modifier.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, sauf que ce n'est pas du tout la même pharmacopée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas d'autres arguments que les recommandations.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- D'accord. Ce n'est pas logique parce qu'en fait, le dienogest, même si en 2017, a été étiqueté de deuxième intention, étant donné ce qui est arrivé aux progestatifs, il a switché très vite sur une première intention. C'est ce que dit d'ailleurs Lise dans son rapport, comme tu viens de le rappeler.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est Etienne qui l'a rappelé. Honnêtement, dans les documents officiels qu'on a, je pense qu'on n'a pas d'éléments suffisants pour ne pas le prendre. Qu'en pensez-vous ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Oui, moi non plus. Cela répond à la définition du CCP. On ne peut pas faire autrement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va réapprofondir la question tout de même, et on vous dira s'il y a une modification envisageable. Pour l'instant, je propose qu'on ne modifie pas les CCP. On n'a pas d'éléments suffisants pour cela.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- On ne va pas voter là-dessus, si ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Votez sur le choix du comparateur ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, ce que vous venez de dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut voter si quelqu'un le souhaite.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- De toute façon, vous voterez lors de l'adoption de l'avis si vous avez des remarques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce qui est mieux parce qu'entre temps...

M. DIATTA, pour la HAS.- Il n'y a pas d'adoption, c'est une audition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui ; c'est vrai, c'est une audition, donc il n'y aura pas d'adoption. On peut voter si vous voulez. L'adoption, c'est le maintien ou non des CCP. Je vous rappelle que les CCP incluaient dienogest.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est la première fois qu'on vote sur des CCP à ma connaissance, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est déjà arrivé.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Quelle est la différence entre le dienogest et un progestatif classique ? Je suis désolé, mais je ne me souviens pas de cela.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne sais pas ce qu'on appelle un progestatif classique. Le dienogest fait partie de l'éventail des progestatifs dont on dispose.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Quel est son intérêt par rapport aux autres ? Il est moins dosé, c'est tout ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Il est beaucoup moins dosé, oui, absolument.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Par rapport au méningiome, il y a une différence ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Le méningiome, pour le dienogest, pour l'instant, on n'a pas de signal fort qui mette en place le même type de surveillance que pour les autres progestatifs impliqués.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est pour cela qu'il est utilisé en première intention maintenant, c'est cela ?

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est pour cela que cela dérive de ce côté, effectivement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un problème de dosage ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, a priori.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Pour le méningiome ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Absolument.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, je ne crois pas que ce soit un problème de dosage. Ce sont les qualités intrinsèques de la molécule et de son affinité pour le récepteur à la progestérone sur les cellules méningées. C'est comme les corticoïdes, vous avez plein de glucocorticoïdes. Ils ont tous des affinités plus ou moins importantes sur les récepteurs et différenciées parfois même entre l'aspect corticoïde et (*inaudible fichier 1 – 01 :02 :34*).

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tierno nous propose une solution qui me paraît bien. C'est qu'on se donne une semaine de réflexion et d'approfondissement des recommandations et qu'on l'adopte définitivement. On ne reviendra pas sur SMR et ASMR, on ne reviendra que sur ce point de comparateur dans une semaine. Éventuellement, Dominique, tu pourras échanger avec la cheffe de projet si besoin, et on verra.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Je vais pouvoir lire à tête reposée les recommandations européennes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je crois que c'est mieux parce que là, on fait cela de manière précipitée, et cela ne me plaît pas du tout.

M. Le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, ce n'est pas terrible.

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

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