



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 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. RYEQO - Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Rebonjour à tout le monde. Nous allons faire entrer Madame Duranteau.

(Mme le Dr Lise Duranteau rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons voir ensemble RYEQO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons les contributions de trois associations de patients, puis nous vous passerons la parole et nous aurons aussi l'expertise de Dominique Luton comme expert interne.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Je précise que sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer la Docteur Duranteau en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez une extension d'indication pour RYEQO, qui est un comprimé pelliculé qui contient du relugolix, un agoniste de la GnRH associé à de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone. C'est une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. Je vous rappelle que vous aviez vu RYEQO dans sa première indication des fibromes, et dans un avis de mai 2022, vous lui aviez attribué dans cette indication un SMR important, et pas d'ASMR.

Là, il s'agit d'une extension d'indication de novembre 2023 qui porte sur les femmes adultes en âge de procréer dans le traitement symptomatique de l'endométriose et qui concerne les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

C'est une prescription initiale et un renouvellement réservés aux spécialistes en gynécologie médicale ou obstétrique. Pour cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, un intérêt de santé publique et une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, versus les agonistes de la GnRH.

Je vais laisser les experts vous parler de l'endométriose et de la stratégie thérapeutique de l'endométriose.

S'agissant de données disponibles dans le dossier, il y a deux études de phase 3, SPIRIT 1 et SPIRIT 2, qui sont de méthodologie superposable. C'était des études randomisées en double aveugle et multicentriques qui ont comparé l'association relugolix avec l'œstroprogestatif, mais sous forme de prises séparées par rapport à un placebo. Il y avait également un bras où les femmes prenaient du relugolix, puis un peu plus tard la thérapie œstroprogestative.

La population incluse dans les études était des femmes âgées de 18 à 50 ans. Plus de 80 % des patientes avaient eu précédemment une chirurgie pour l'endométriose et près de 70 % des patientes avaient déjà reçu un traitement médical, notamment du diénogest, un contraceptif œstroprogestatif oral, ou alors des agonistes de la GnRH.

Le critère de jugement principal des deux études était le taux de patientes qui répondaient sur deux critères, d'une part les dysménorrhées et d'autre part les douleurs pelviennes non menstruelles. Ces critères étaient évalués à 24 semaines.

Il est à noter que dans l'EPAR, il y a une précision sur le fait que les seuils de réponse déterminés pour ces deux critères ne sont pas validés.

Les résultats qui vont être détaillés par les experts étaient significatifs à la fois sur les critères de jugement principaux et sur la très grande majorité des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Il y a également une étude d'extension en ouvert qui va jusqu'à 80 semaines et qui correspond à une durée maximale de traitement par la triple association de 104 semaines. Il y a 501 patientes qui ont complété les 104 semaines, soit 62 % des patientes. Cette étude d'extension suggère le maintien au long cours de l'efficacité antalgique de RYEQO.

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables sont ceux que nous avons déjà vus dans le cadre de la première indication (les fibromes), à savoir des céphalées et des bouffées de chaleur. Il y a très peu de modifications de la densité minérale osseuse à 104 semaines. Toutefois, cela concerne très peu de femmes (163).

Il est à noter qu'il y a eu 7 grossesses survenues sous RYEQO alors que ce médicament a une efficacité contraceptive après 1 mois de prise.

Les points de discussion que les experts vont nous détailler sont les suivants. Il y a d'une part le fait que les études ont été réalisées avec l'administration séparée des trois principes actifs. La population incluse était majoritairement traitée par chirurgie et médicament. On a deux études versus placebo alors qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents. Dans son dossier, le laboratoire estime qu'il était difficile de faire une étude versus agoniste de la GnRH avec utilisation d'un double placebo. Il y a la question des seuils des scores de dysménorrhées et des douleurs pelviennes qui sont définis de façon arbitraire. Il y a également une réponse antalgique différente entre les deux critères de jugement principaux.

Il est à noter que l'utilisation d'opioïdes a diminué avec la prise de RYEQO, mais ne s'est pas complètement annulée. Les données de tolérance disponibles ne mettent pas en évidence d'impact de RYEQO sur la DMO, mais le recul de 104 semaines concerne très peu de femmes. Il y a enfin les 7 grossesses survenues sous RYEQO.

Je vais laisser la parole aux contributions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien, merci. Je ne sais pas qui présente les contributions des associations.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. La première association s'appelle ENDOMind. Elle est agréée au niveau national et revendique 345 adhérents ou participants à des groupes de travail. Sur l'impact de la maladie, elle commence par écrire que 25 % des patientes décident de se réorienter ou de trouver un emploi compatible avec leurs symptômes et qu'il y a même des décrochages du monde de l'entreprise. L'impact social et familial est très important. Le retentissement sur la vie sexuelle est lié notamment à la douleur. La qualité de

vie est impactée, avec des états dépressifs, une fatigue chronique, une frustration, des troubles du sommeil, etc.

L'aspect financier est cité puisque très, très peu (0,6 %) de patientes bénéficient de l'ALD. Ils écrivent « la gynécologie est une spécialité médicale qui pratique le plus de dépassements d'honoraires et les femmes atteintes d'endométriose sont souvent renvoyées vers des méthodes alternatives dites naturelles dans la gestion de la douleur ou afin d'optimiser la fertilité, elles ne sont pas prises en charge ».

Concernant les traitements, ils reviennent sur les traitements hormonaux, la douleur, les méthodes naturelles et les traitements chirurgicaux bien sûr. Pour elle, il n'existe pas de traitement de l'endométriose qui ne soit pas contraceptif, pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse. C'est l'un des arguments qui permettraient de dire que les traitements actuels ne couvrent pas les besoins.

En synthèse, elle rappelle qu'il y a autant d'endométrioses que de femmes atteintes et que pour faciliter la prise en charge, il est nécessaire de trouver des traitements médicaux différenciés pour leur permettre de mener une vie normale.

Pour l'association, le médicament étudié répond aux besoins et attentes des patientes s'il s'avère efficace.

La deuxième association est EndoFrance. Elle est également agréée au niveau national. Elle revendique 3 000 adhérents et 112 bénévoles. Je passe sur l'impact de la maladie. Elle écrit quand même que pour tout le monde, il y a un avant et un après le diagnostic d'endométriose. Elle cite les traitements hormonaux oraux de première intention, la chirurgie en dernier recours. Elle insiste sur les inconvénients des traitements disponibles (migraine, prise de poids, chute de cheveux, spotting, perte de la libido). Elle cite la prescription d'une add-back therapy en complément, souvent oubliée malheureusement par les gynécologues et les généralistes non formés. Je vais y revenir dans la synthèse.

Dans la synthèse, justement, elle dit que c'est un traitement par voie orale incluant l'add-back therapy et dosé différemment qui permettrait de rassurer les patientes par la facilité de prise et éviterait aux professionnels ne le sachant pas d'oublier la prescription de l'add-back. Ce serait un traitement plus simple à prendre, plus confortable pour les patientes.

La dernière association a visiblement un autre point de vue. En synthèse, elle cite la longue liste d'effets secondaires possibles. Elle indique que c'est un médicament à base d'estradiol qui est contre-indiqué en cas d'endométriose, que cela peut être une alternative aux injections d'analogues de la GnRH auxquelles il faudrait ajouter une add-back therapy pour le confort des patientes, ainsi qu'une alternative aux progestatifs, qui présentent des risques de méningiome, mais qu'il est actuellement en cours d'étude dans le cadre du traitement de l'endométriose. Ce traitement minimise les bouffées de chaleur et les pertes osseuses, mais s'il est pris pendant plus de 24 mois, écrit l'association, la perte osseuse peut se poursuivre et être irréversible.

En conclusion, elle met « en l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO par rapport aux autres traitements médicamenteux et d'évaluer son service médical rendu et son ASMR ».

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

Mme le Dr DURANTEAU.- Bonjour, Président et bonjour aux collègues. Je trouve les rapports des associations très intéressants.

Je vais remercier le chef de projet qui a fait quand même une très bonne synthèse des études, qui sont un peu complexes, mais dont les résultats ne sont pas tout à fait surprenants, surtout parce qu'ils sont versus placebo, et on connaît l'efficacité de médicaments comparables dans cette indication.

Concernant le contexte de la pathologie, je crois que cela a été bien dit dans le rapport des associations, c'est une maladie chronique. Il y a une association qui insiste bien sur la variété des présentations cliniques, d'où la difficulté de mener ces études et probablement aussi de trouver des thérapeutiques adaptées à chacune. Je trouve que c'est un argument très important quand on voit des dossiers qui, comme celui-ci, évaluent les médicaments dans des cohortes extrêmement hétérogènes dans lesquelles on ne peut pas tout à fait évaluer chez quelles femmes ce traitement va être le plus bénéfique.

Je n'insiste pas sur la diversité de symptômes, qui en premier sont essentiellement des douleurs, mais aussi avec des douleurs profondes, des dyspareunies, qui impactent la sexualité, des douleurs à la défécation, avec même des formes avec des complications d'obstacles, qui sont souvent des indications chirurgicales, sur les voies urinaires ou les voies digestives.

Par ailleurs, on en parle beaucoup, l'endométriose peut être responsable d'infertilité. Il y a une grande réflexion sur la prise en charge de ces femmes en centre d'AMP.

Il persiste un besoin à disposer d'options thérapeutiques à visée curative. C'est plutôt une réflexion sur les meilleures stratégies, et encore une fois, surtout, sur l'adaptation des thérapeutiques disponibles à certaines femmes, en fonction de leurs symptômes.

Je pense que vous le savez tous, il y a eu des recommandations en 2017 qui sont peut-être un peu anciennes, essentiellement à cause de la mise à disposition du diénogest, qui est un progestatif dont on ne connaît pas le risque de méningiome. Toutes les études ont été faites pour les autres progestatifs seuls, mais en France, on n'a pas encore revu les données épidémiologiques dont on dispose sur l'utilisation du diénogest. Je ne sais pas si le chef de projet a revu de quand date l'AMM. Elle date de quelques années, trois ou quatre ans. En fait, il y a eu VISANNE d'abord, le produit de référence qui n'a pas été pris en charge, et il y a eu une AMM spécifique d'endométriose — c'est le seul progestatif seul qui a cette indication -, et les génériques ont eu leur AMM il y a trois ou quatre ans, je crois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, les génériques, c'est assez récent, effectivement, mais le diénogest est remboursé depuis peu.

Mme le Dr DURANTEAU.- C'est une contrainte sur l'analyse de l'utilisation, par exemple pour le risque de méningiome notamment, mais c'est un médicament européen donc ce que j'espère, c'est qu'on ait des données de tolérance, que l'on n'attende pas dix ans pour avoir les données de tolérance. On pourra peut-être évaluer le risque de méningiome dans quelques années, au bout de quatre ou cinq ans. En termes de dose, il est quand même moins dosé. Vous savez que le risque de méningiome est corrélé essentiellement à la dose du progestatif et à la durée de traitement, et ce progestatif-là est plutôt un progestatif à faible dose, même s'il n'est pas microprogestatif. Il est plutôt faible dose.

C'est un médicament qui est plutôt placé en deuxième intention parce qu'il a eu son indication après tous les autres. Je ne sais plus vers quelle thérapeutique il s'est comparé pour avoir l'AMM. Il y a des recommandations des experts européens et d'un consensus français qui a publié un papier, qui mettraient plutôt le diénogest en première intention. On aurait donc bien aimé avoir cet analogue comparé au diénogest.

Dans les recommandations européennes, les agonistes de la GnRH font certes partie des options thérapeutiques avec des données suffisantes d'efficacité, mais compte tenu de leur tolérance, ils sont plutôt placés en deuxième intention. On ne va pas revenir sur les comparateurs cliniquement pertinents, j'ai un peu discuté de cela. On aurait aimé un autre analogue de la GnRH et j'espère que j'aurai le temps de vous expliquer pourquoi il est très important d'avoir un comparateur analogue, qu'il soit injectable ou nasal. Les Américains avaient du nasal. C'est vrai que ce sont des formes d'administration différentes, donc peut-être que cela pose un problème, mais ç'aurait été quand même plus propre.

Le besoin médical est non couvert, mais encore une fois, je pense que c'est plutôt l'utilisation de nos options thérapeutiques qui est insuffisamment étudiée. Nous ne sommes pas bons dans nos traitements.

Ce qu'il faut retenir de ces études, c'est qu'il va être difficile de déterminer des femmes chez qui ce traitement a un intérêt particulier puisque la plupart des femmes ont eu un traitement médical ou chirurgical antérieurement. Ce n'est pas forcément embêtant, mais à partir du moment où c'est un traitement de deuxième intention, j'aurais aimé savoir si ces femmes avaient répondu au traitement de première intention d'abord.

On n'a pas du tout les mêmes phénotypes de femmes atteintes par l'endométriose si vous avez des femmes qui ont répondu à un traitement œstroprogestatif ou au diénogest, ou pas. Vous voyez, la place de l'agoniste est différente pour les unes et les autres. Pour moi, il aurait donc essentiellement fallu regarder l'efficacité des agonistes chez les femmes n'ayant pas répondu ou n'ayant pas suffisamment répondu au traitement de première intention, et pareil pour la chirurgie.

Comme ils se sont mis versus placebo, ils ont fait le wash-out, ils ont repris les symptômes à l'état de base, et dans cet état basal, il faut noter que 90 % des femmes utilisaient des antalgiques de niveau I, et 26 % des femmes dans le groupe placebo utilisaient des opioïdes, 30 % dans le traitement actif. C'est vrai qu'il y a au moins 30 % de femmes qui ont quand même des formes plutôt sévères.

Ce que je n'aime pas non plus dans ces études, c'est que c'est recruté au sein de 124 centres en Amérique du Sud, Amérique du Nord, Europe, etc., et dans 13 pays, ce qui entraîne une grande hétérogénéité des profils des femmes, donc on ne sait pas vraiment les phénotypes, les habitudes thérapeutiques variant d'un pays à un autre. C'est quand même toujours un problème.

C'est donc versus placebo, on l'a dit, et puis je n'ai pas regardé la date des études, mais c'est vrai que le diénoGEST, qui a eu l'AMM en Europe il y a quand même plus de trois ans, aurait été un excellent comparateur.

Le chef de projet l'a très bien dit, parce qu'on en a discuté ensemble, c'est vrai que dans ces études qui se focalisent sur l'efficacité sur le syndrome douloureux quel qu'il soit (plutôt les douleurs menstruelles, dysménorrhées et les douleurs non menstruelles), on utilise l'EVA ou un score numérique NRS. Parfois, dans les études, vous voyez aussi le score VAS, le verbal red score, ou le numeric red score qui est un équivalent de l'EVA. Cela varie de 0 à 10. Il a été considéré validé par l'EPAR, mais ce que je ne connaissais pas, c'était les seuils pour définir la réponse au traitement, qui ont été fixés à moins de 8 et moins de 7 respectivement pour les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non menstruelles, mais cela a été défini de façon complètement arbitraire et cela a été accepté par l'EPAR.

Je trouve que compte tenu de la place des agonistes de la GnRH, c'est-à-dire en deuxième intention, ce seuil pourrait être considéré insuffisant en pratique clinique, au moins pour les formes sévères chez qui on s'attendrait à une réponse quand même supérieure. Cela ajoute de la difficulté à déterminer les femmes chez lesquelles c'est intéressant.

En termes de résultats, nous n'avons pas de surprise. C'est une supériorité versus placebo sur les cocritères. Ce qui est intéressant, c'est plutôt de regarder la quantité d'effet. Les études ont été publiées dans le Lancet, j'ai mis la référence des deux études dans le rapport, mais pas sur les slides, excusez-moi. Vous voyez qu'il y a quand même un effet placebo de 30 % et 40 % et que la différence d'effet est à peu près de 40 %.

Les colonnes bleues, c'est lorsqu'ils ont fait le traitement décalé à 1 mois. Ce n'est pas tellement intéressant. Ce que l'on voit très bien, c'est qu'il y a un effet d'environ 40 % sur la dysménorrhée par rapport à placebo et que l'effet est très modéré sur les douleurs pelviennes non menstruelles. C'est un peu attendu compte tenu du mécanisme d'action. On sait que les douleurs pelviennes chroniques d'endométriose ne sont pas forcément associées à la suppression oestrogénique, et donc notamment avec ces produits.

Les deux études sont à peu près comparables, avec peut-être moins d'effet dans SPIRIT 2.

La, vous avez tous les critères, primaires et secondaires. Pour avoir une idée, il faut regarder essentiellement les colonnes « difference between placebo ». On a parlé de dysménorrhée. Vous voyez que les effets sont modérés. Sur la dyspareunie, vous voyez que ce n'est pas majeur. On n'obtient pas des diminutions de score majeures par rapport à placebo.

Dans la consommation d'opioïdes, vous voyez que la différence n'est pas majeure non plus, à 15 % là et 10 % ici. Tout est significatif, mais la quantité d'effet est quand même assez modérée pour un traitement qui est considéré plutôt agressif.

L'efficacité à long terme, c'est important. Je ne sais plus si l'AMM c'est 6 mois, mais, et c'est valable pour tous les analogues de la GnRH et c'est important à comprendre dans le paradigme de cette stratégie thérapeutique, l'effet est majeur les trois premiers mois, mais vous voyez qu'à 6 mois, on a l'effet maximal et il se maintient dans la durée. C'est tout à fait logique. Vous voyez qu'il est majeur à 6 mois plutôt qu'à 3 mois. D'ailleurs, on a un peu plus d'effet quand on maintient à 1 an.

Concernant la tolérance, je vais aller vite. On dit qu'il n'y a pas de différence, mais de toute façon, parce que je n'avais pas l'impression que ce soit un agoniste très puissant, de façon assez évidente il y a quand même une réduction de la BMD. En bleu, il y a bien sûr une réduction plus importante parce que c'est le schéma décalé, l'add-back therapy décalée donc c'est tout à fait logique, mais vous voyez avec la ligne rouge, le traitement actif, qu'il y a quand même une petite réduction qui est beaucoup plus visible sur le rachis que le col fémoral, heureusement. Ça, c'est sur 6 mois.

Même s'il y a moins de femmes, il y a environ 150 femmes dans chaque groupe, c'est intéressant sur 1 an parce que ce qu'il faut regarder aussi, c'est l'aggravation ou la stabilisation de cette réduction de la DMO. Vous voyez qu'en tout cas, cela ne s'aggrave pas au fil du temps. Elles perdent un certain degré de DMO. Ce n'est pas comparable à la normale, au placebo, mais cela ne s'aggrave pas plus au cours du temps. C'est important pour discuter éventuellement d'un traitement plus prolongé que 6 mois. C'est toujours dans The Lancet.

En conclusion, il y a une efficacité établie sur le syndrome douloureux, mais il n'est pas possible à l'heure actuelle d'estimer la quantité d'effet par rapport aux autres traitements médicaux de première intention ni aux autres analogues de la GnRH disponibles en l'absence de comparaison directe.

Pour moi, la quantité d'effet paraît modérée pour un traitement pour lequel une quantité d'effet plus importante est attendue, liée à la suppression œstrogénique. D'autre part, on ne peut pas dire si les femmes ont plus bénéficié de ce traitement que de leur traitement médical de première intention. Peut-être qu'il y en avait qui étaient très bien sous leur traitement médical de première intention.

Concernant l'impact sur la morbidité, la réduction de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non menstruelles est attendue chez 45 % et 20 % des femmes respectivement. Une réduction de l'utilisation des traitements antalgiques est attendue aussi, mais plus faible des opioïdes. Par contre, l'impact de la diminution de la DMO à long terme n'est pas connue, c'est au-delà de 1 an. Est-ce que cette réduction de la densité minérale osseuse va exposer les femmes à un risque plus important d'ostéoporose que si elles n'avaient pas été traitées, voire de fractures ?

Il faut toujours dire que dans ces études, on n'inclut pas des femmes à risque d'ostéoporose ou qui ont des ostéoporoses, donc chez elles, je ne sais pas si dans les recommandations on fait une BMD avant de traiter, mais en tout cas, dans ces études, on n'inclut pas ces femmes à risque.

Pour moi, la simplification est très, très théorique. C'est du tout en un. Je pense que les prescripteurs sont quand même habitués à la nécessité de l'add-back therapy. Ce qui est plus

délicat dans cette prescription, je pense, c'est plutôt l'adaptation de l'add-back therapy en fonction de la symptomatologie de carence œstrogénique, ce qui fait que — j'en parlerai si j'ai un peu de temps — pour moi, l'idée de donner un traitement standard n'est pas non plus quelque chose d'idéal. Il y a des femmes qui n'auront pas besoin de 1 milligramme, il y a des femmes qui auront besoin de plus de 1 milligramme, donc ok, il y a une add-back therapy prévue, associée, mais pour moi, elle n'est pas forcément adaptée pour toutes.

Encore une fois, là, on ne peut pas l'évaluer parce que le traitement est dissocié dans les études.

Pour moi, cela reste un traitement de deuxième intention en cas d'échec des traitements de première intention en l'absence de chirurgie ou après. Concernant la durée de traitement limitée équivalente aux autres, je ne serais pas contre une durée de 12 mois si une réévaluation du bénéfice/risque était faite, et en considérant que ce traitement est supérieur à un autre traitement précédent, puisqu'il expose les femmes à un risque de diminution de la densité minérale osseuse.

S'il y a vraiment des signes de carence œstrogénique, je n'ai pas eu le temps d'en parler, mais dans les études, il n'y a pas trop de femmes, mais il y a 10 % des femmes, malgré l'add-back therapy, presque 15 % des femmes, qui ont des signes de carence œstrogénique, ce qui montre bien que le 1 milligramme d'estradiol ne suffit pas à toutes.

Je crois que c'était ma dernière slide. J'aurai des petits commentaires à faire, si on discute, sur ma position, sur la stratégie des agonistes de la GnRH dans l'endométriose.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, peut-être dans la discussion. Dominique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT. - Après tout ce qui a été dit, je ne vais pas revenir sur la gravité de l'endométriose, sur ses formes qui en font un véritable fléau social. On en parle beaucoup actuellement. Le RYEQO, c'est au niveau des agonistes de la GnRH, mais c'est un concept original parce qu'en fait, c'est un comprimé qui contient à la fois l'agoniste et l'add-back therapy qui consiste en de l'estradiol et de la noréthistérone.

Ce qui va placer la difficulté, c'est de pouvoir trouver un comparateur cliniquement pertinent qui, a priori, n'existe pas puisqu'il s'agit de classes thérapeutiques différentes ou de formes galéniques différentes, puisqu'on avait des agonistes sous format injectable.

Si on considère que le RYEQO est dans la classe des agonistes, alors comme le dit Lise, c'est un traitement de deuxième intention dans la stratégie thérapeutique.

En coup, le laboratoire a décidé de comparer le RYEQO à un placebo. Je ne vais pas entrer dans les détails. On va dire que globalement, il a montré son efficacité à des degrés variables dans les douleurs de dysménorrhée ou dans les douleurs pelviennes non liées aux règles en particulier, par rapport au placebo.

Pour mémoire, les traitements de première intention, ce sont les associations œstroprogestatives, c'est le dispositif intrautérin au lévonorgestrel, la contraception microprogestative, l'implant et le fameux diénogest, qui a été dans un premier temps décliné

sous son nom de marque VISANNE, et qui maintenant existe en générique et est maintenant remboursé.

Concernant la place de la chirurgie, parce que je pense qu'on va poser la question, elle est plus souvent réservée aux formes résistantes au traitement médical et à certaines formes particulières, urinaires ou digestives, où seul un acte chirurgical va pouvoir réduire la symptomatologie, ou alors dans certains cas d'infertilité et parfois au doute diagnostique.

En fait, on ne peut pas faire de comparaison avec le RYEQO, la chirurgie. Ce ne sont pas les mêmes alternatives, en tout cas.

Pour ce qui est des études de tolérance, tout cela semble malgré tout rassurant, bien qu'elles ne s'étendent pas sur une longue durée.

Ce que je retiens pour l'utilisation du RYEQO, en faveur du RYEQO, c'est que globalement, actuellement, on a plutôt une pharmacopée pauvre, en tout cas pas satisfaisante pour cette maladie qui est invalidante et répandue. En gros, il y a beaucoup d'errance non pas diagnostique, mais thérapeutique, et on cherche la meilleure solution pour chaque femme. Je ne sais plus si c'était une association de patients qui disait qu'il pouvait y avoir autant d'endométrioses que de patientes, donc souvent, on est sur des traitements un peu calibrés pour chacune, et il y a des errances thérapeutiques.

Par ailleurs, c'est quand même un traitement novateur et je trouve que son mode d'administration per os est important pour les patientes. On va dire que c'est un point de vue subjectif, on n'a pas d'étude. On n'a pas interrogé toutes les patientes pour leur dire « et si on vous l'avait donné en injectable, est-ce que vous auriez préféré ? », etc.

Pour toutes ces raisons, en particulier parce qu'on a une pharmacopée qui n'est pas très abondante, je pense que le SMR devrait être important.

Concernant l'ASMR, c'est encore autre chose. C'est vrai que comme il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, c'est compliqué. Par contre, il y a juste un point qui nous ennuie, que ce soit Lise ou d'autres, à savoir que l'administration dans les études s'est faite en deux comprimés en séparant le relugolix de l'add-back therapy, alors que si je ne me trompe pas, le produit final devrait être administré aux patientes en un seul comprimé. On se demande bien pourquoi la forme galénique testée n'a pas été immédiatement celle qui devait être administrée.

Pour ce qui est de la discussion sur l'ASMR, je pense qu'on va en parler un peu plus tard.

Pour mémoire, pour l'indication fibrome, on avait retenu une ASMR V et la probable conséquence avait été la non-mise à disposition du traitement. C'est un petit point de réflexion.

J'en ai fini, et je peux participer à la discussion maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous avons quelques questions, Je commence par Francis Bonnet.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je voulais faire une remarque sur la quantité d'effet, pour aller dans le sens de Madame Duranteau, d'ailleurs. C'est-à-dire que quand on prend des échelles, NRS ou VRS, on considère les gens comme répondeurs soit quand ils ont 50 % de diminution de leur intensité douloureuse, soit quand ils passent en dessous d'un seuil autour de 3-4 sur une échelle de 0 à 10, par exemple. Là, quand on considère qu'il y a une différence de 2,8 et 2,1, si j'ai bien compris, entre 0 et 10, pour moi, cela fait un effet qui me semble plutôt modéré qu'important.

La deuxième chose, c'est l'absence de comparateur qui est un sujet, mais il a été discuté.

Le troisième point, éventuellement toujours en matière de douleur d'endométriose, c'est qu'il y a souvent une fluctuation. Même si les douleurs sont permanentes et très diverses comme vous l'avez dit, il y a des périodes où elles sont plus importantes que d'autres et il aurait peut-être été intéressant de voir si justement, sur les phases douloureuses, par exemple autour des cycles, quand ils sont maintenus, c'est plus efficace qu'au fil du temps.

Enfin, le dernier point porte sur la population. Le fait qu'il y ait 30 % de patients qui prennent des opiacées me paraît intéressant, parce que cela veut dire que c'est une population qui était réellement avec des douleurs rebelles et difficiles. En termes de sélection de population, cela me paraît être un bon critère de jugement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voulez-vous intervenir là-dessus, Madame Duranteau ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Non, je partage tout à fait ces commentaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je voulais revenir un peu, entre Dominique et vous, sur un point. Je n'ai toujours pas bien saisi la place de la chirurgie. Cela me pose problème.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- On peut vous décrire par cas clinique. Vous avez typiquement une femme qui a de l'endométriose avérée, sous-péritonéale, avec des dysménorrhées et une dyspareunie profonde. Clairement, dans un premier temps, ces femmes-là vont plutôt bénéficier d'un traitement médical.

À l'inverse, vous avez une autre forme d'endométriose floride avec une atteinte colique, des rectorragies et quasiment un syndrome pseudotumoral au niveau viscéral. Elles relèvent de la chirurgie, avec ou non une préparation avant. Vous voyez, ce sont les deux extrêmes.

Dans ces deux extrêmes, ensuite, il est difficile de vous faire un schéma standardisé pour l'ensemble des patientes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, je comprends.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il faut dire aussi qu'on a été beaucoup plus agressif en chirurgie sur l'endométriose il y a des années, en particulier sur les endométriomes ovariens. Actuellement, ce qu'il se passe, c'est qu'on n'opère plus ces endométriomes ovariens parce qu'on est plutôt dans une perspective de préservation de la fertilité et de respect de la réserve ovarienne.

Au cours de ces quinze dernières années, la place de la chirurgie a quand même évolué dans un sens de moindre intervention.

Mme le Dr DURANTEAU.- C'est aussi, si je peux me permettre, Dominique, parce qu'on a réalisé qu'on ne guérissait qu'une fraction de femmes, surtout pour les syndromes douloureux qui n'ont pas forcément une réduction suffisante de femmes soulagées après chirurgie, et qu'on avait même des récurrences de syndromes douloureux malgré la chirurgie.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- La chirurgie ne résout pas forcément à chaque fois l'ensemble des symptômes, c'est clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce une attitude à peu près univoque, enfin vous, spécialistes ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Écoute, sous le contrôle de Lise, je te répondrais que oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qui est important.

Mme le Dr DURANTEAU.- Oui, globalement, avec bien sûr des écoles d'experts qui varient un peu dans les extrêmes, en sachant que par exemple pour les endométrioses, même s'il y a probablement une infertilité associée à l'endométriose, la recommandation est de passer par l'AMP d'abord et, s'il y a un échec de l'AMP, d'aller vers la chirurgie secondairement, mais il n'y a plus de chirurgie première en cas d'infertilité, ce qui d'après moi est quand même une stratégie beaucoup plus bénéfique pour les femmes.

Effectivement, dans l'autre extrême, c'est le traitement chirurgical en impasse thérapeutique médicale, et essentiellement la première intention lorsqu'il y a des complications d'obstruction, que ce soit des voies urinaires ou digestives, ou des adhérences qui sont problématiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir si à l'arrêt de ce traitement on observe une augmentation significative des règles. Apparemment, il y a des femmes qui peuvent tomber enceintes très rapidement. Quelles sont les recommandations à ce niveau-là ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Je réponds, Dominique ? Vos questions sont tout à fait pertinentes. Je vais répondre pour la plus facile, la contraception. Dans ces études, vous savez, on recommande aux femmes d'avoir une contraception. Elles sont différemment surveillées en fonction des études, mais normalement, elles devaient utiliser une contraception associée au traitement.

La deuxième chose est que compte tenu de l'efficacité de ce type de traitement, d'autant plus que c'est un antagoniste de la GnRH et non pas un agoniste, qui entraîne un flare up et donc un risque de pic ovulatoire et d'ovulation, vous avez quand même des femmes qui ont eu des grossesses. Il y en a eu 7, ce qui est quand même beaucoup, 3 dans le premier mois — c'était peut-être des grossesses antérieures, et j'ai cherché, mais il n'y a pas les données là-dessus — et quand même 3 ou 4 après le premier mois de traitement.

Cela pose la question de l'efficacité antiovulatoire. Probablement que cet agoniste diminue les gonadotrophines et supprime un peu la production œstrogénique, parce qu'il y a des signes de carence œstrogénique, mais chez certaines femmes, il n'est pas capable de supprimer le pic ovulatoire.

Est-ce que le chef de projet peut regarder ce qu'il y a comme précautions pour la grossesse au cours du traitement ? C'est vrai que chez ces femmes, à part une protection contre les infections sexuellement transmissibles, on ne leur demande pas d'associer une contraception parce que la suppression de l'axe gonadotrope implique qu'il y a un effet antiovulatoire suffisant pour qu'elles n'aient pas de grossesse, mais c'est vrai que cela pose une question sur la puissance de l'effet antiovulatoire, peut-être pas antigonadotrope, mais antiovulatoire, de cet antagoniste.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Est-ce qu'il y avait un effet âge ?

Mme le Dr DURANTEAU.- C'est-à-dire que ce sont des plus jeunes ? C'est ce que tu veux dire ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui.

Mme le Dr DURANTEAU.- Oui, mais quand même. S'il y a des ovulations, cela prouve que ce n'est pas très antigonadotrope quand même.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est ce que je dis, il y a un effet âge.

Mme le Dr DURANTEAU.- Non, mais Dominique si tu mets sous DECAPEPTYL une jeune fille de 18 ans, elle n'a pas de grossesse. On ne lui dit pas « tu vas prendre une contraception associée ». Si vous me laissez trois minutes, je vais en venir à ce paradigme effleuré par Madame Tregoures. Moi, je trouve que ces études ne correspondent pas au nouveau paradigme dans lequel on doit évoluer pour le traitement de l'endométriose, et notamment avec les analogues de la GnRH il y a maintenant quelques données dans la littérature qui montrent bien qu'on n'est pas dans la bonne stratégie.

On utilise un médicament qui supprime la fonction gonadotrope, qui supprime les œstrogènes, et on essaie de pallier, avec un traitement de substitution, les signes de carence œstrogénique associés à ce traitement.

Or, il se trouve que l'endométriose est une situation où il y a un besoin d'ajuster les traitements en fonction des femmes, mais aussi en fonction de leur réponse à ce traitement antigonadotrope, donc pour moi, il est probable que ces médicaments qui sont puissants ne soient pas suffisamment étudiés à une dose minimale efficace. Il faudrait des études de dose qui permettraient d'estimer la quantité d'effet à des doses peut-être moindres, l'idée étant que si on utilisait les antagonistes ou les agonistes à des doses moindres, on aurait peut-être moins de suppression œstrogénique et que l'on n'aurait même pas besoin d'y associer un traitement hormonal substitutif.

Il y a une ou deux revues, des données pharmacocinétiques, et il me semble que sur ces données de la littérature, il y a au moins deux produits.

Il y a elagolix avec un papier des études dans le New England sur l'endométriose, où ils ont une faible dose une fois, deux fois la double dose, et ils jouent sur la durée et le nombre de prises. Il y a « daily dose » et double dose sur une durée qui reste de 3 mois. Il y a des papiers qui ont évalué l'efficacité par exemple de la triptoréline, qui est vraiment l'agoniste qu'on connaît le mieux, le premier, qui était très puissant, à des intervalles de dose plus éloignés. Ce n'est pas sur 200 femmes, mais il y a des études qui montreraient quand même — et je pense que c'est tout à fait probable — qu'une injection de DECAPEPTYL, qui habituellement est préconisée tous les 3 mois, peut être prolongée en répétant l'injection à 6 semaines pour le 1 mois ou à 8 semaines et 4 mois pour le 3 mois, et que cela suffirait à soulager quelques patientes sans avoir la suppression œstrogénique associée.

Le dernier schéma qui serait intéressant, c'est qu'il y a des gens qui ont montré qu'on pourrait aussi traiter à full dose les premier et deuxième mois, puis maintenir à demi-dose, donc soit à l'extension de la dose, soit en utilisant une dose inférieure.

Il y a un schéma qui me paraît encore plus pertinent, mais qui est difficile en pratique clinique. C'est votre question sur le retour des règles qui me fait penser à cela. C'est qu'on a observé qu'après une injection d'agoniste de la GnRH, le retour des règles n'était pas au bout de la fin de l'action de l'agoniste de la GnRH, mais plus prolongé. C'est à-dire que le retour au cycle était prolongé de 1 mois, 2 mois, voire 3 mois. On a regardé un peu si cet effet de suppression de l'axe gonadotrope était aussi prolongé sur plusieurs mois. On sait très bien que certains agonistes vont avoir une durée prolongée.

L'idée serait, en fonction de chacune, d'utiliser ces agonistes sur 3 mois, d'attendre la récurrence des symptômes ou le retour des règles éventuellement, pour réinjecter le traitement l'idée étant à la fin que l'on soumet les femmes à une dose d'agoniste qui est bien moindre que celle qu'on fait de façon standard, d'où le fait que pour moi, et je suis désolée Dominique, nous en avons discuté, l'innovation n'est pas évidente.

Ce n'est pas le fait d'avoir tout en un. Pour moi, cela va un peu à l'encontre de ce paradigme, qui pour moi est plus adapté dans l'endométriose, d'avoir un ajustement avec déjà une injection d'un agoniste et de toute façon, les femmes qui prennent l'add-back therapy la prennent tous les jours, donc cela fait un traitement oral. Une injection tous les 3 mois, ce n'est pas majeur. surtout, tu pourrais espacer cette injection en fonction de la réponse.

La deuxième chose, c'est que tu pourrais ajuster l'add-back therapy. Nous, les gynécologues médicaux, tu le sais bien, nous ne sommes pas pour l'add-back therapy standard. Nous avons vu les problèmes avec le THM à dose standard chez les femmes ménopausées. Quand on ne fait pas des recherches de dose minimale efficace, on se soumet à des effets potentiels indésirables qui peuvent être délétères. Voilà ce que j'avais à dire.

Pour moi, le tout en un n'est pas forcément quelque chose d'innovant et qui va dans cette évolution de la stratégie thérapeutique et de l'ajustement, du tailoring des traitements, et notamment dans l'endométriose.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est ce qui est malgré tout proposé aujourd'hui. Il ne te reste plus qu'à proposer un protocole de tailoring. On t'attend, Lise. On t'attend.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, le temps passe. Il y a une dernière question de Géric si c'est vraiment très important, parce que nous avons pris du retard.

Mme le Dr DURANTEAU.- Je suis désolée.

M. MAURA, pour la CNAM.- Dans la suite des questions posées, je voulais demander à nos deux quel était le profil de patients à qui ils ont envie de prescrire ce traitement. Aux États-Unis, c'est restreint dans les douleurs modérées à sévères dans l'endométriose. Nous avons une indication qui est finalement plus large. On a la question de la DMO, et puis la question qui n'a pas été évoquée du risque thromboembolique, puisqu'aux États-Unis, ils vont jusqu'à contre-indiquer ce produit chez les femmes de plus de 35 ans qui fument. Clairement, à qui ce produit serait-il prescrit, finalement ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Dominique, à toi.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est sympa. C'est un produit qui viendrait en deuxième ligne après le diénogest, ou d'autres progestatifs ou la contraception œstrogénique, en cas d'échec de ces traitements, sur des formes qui ne relèvent pas de la chirurgie et effectivement, on peut considérer les contre-indications potentielles thromboemboliques chez les fumeuses de plus de 35 ans, mais dans toute hormonothérapie, c'est quelque chose qui entre en ligne de compte.

Je n'ai plus en tête la RCP du laboratoire pour savoir s'ils le précisent de façon nette, mais c'est vrai que c'est un type de précaution que l'on peut prendre, effectivement.

Mme le Dr DURANTEAU.- Je suis d'accord avec ce que tu as dit, mais j'ai oublié qu'effectivement, l'idée de mettre un traitement oral par œstrogène le contre-indique à certaines femmes à risque vasculaire alors que si vous mettez une add-back therapy par voie percutanée, vous pouvez soumettre chaque femme à un traitement par agoniste plus un traitement plus ajusté, plus adapté à son profil, à son phénotype de risque, en utilisant un œstrogène percutané. C'est là aussi que le tout en un avec un truc standard, ce n'est pas forcément idéal et novateur.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Ce n'est pas le diable non plus, Lise. Il semblerait que tout le monde ne sache pas faire cette médecine personnalisée, si l'on écoute les associations de patients.

M. MAURA, pour la CNAM.- Merci pour vos réponses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Madame Duranteau, pour votre topo et vos réponses à nos questions.

(Mme le Dr Lise Duranteau quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous reste-t-il des questions ou des commentaires ? On a bien compris que ce n'était pas un traitement de première ligne, c'est clair. L'utilisation relève quand même de spécialistes. Je ne sais pas s'il ne faudrait pas introduire cette notion.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je crois que c'est écrit.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, dans l'AMM. C'est réservé aux spécialistes de gynécologie médicale et obstétrique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, ça va. C'est chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de l'endométriose. Est-ce que cela te semble correct, Dominique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui. Après vous avez bien senti qu'on n'est pas hyper consensuel, finalement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je crois que sur l'endométriose, c'est difficile et comme vous l'avez dit, c'est une femme, une endométriose. On l'a bien compris.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Mon sujet principal n'était pas de mettre de côté l'aspect personnalisé, comme l'a expliqué Lise. C'est de mettre à disposition une molécule « supplémentaire » dans le panel de ce dont on dispose. C'est tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Dans la mesure où cela passe par une prescription de gynécologue, c'est bien. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cependant, vous aviez l'air d'accord sur le fait qu'il fallait le réserver en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est l'indication. Ok. Le Bureau était un peu embêté sur le SMR. Nous vous laisserons voir ce que vous pensez du SMR, et nous proposons une ASMR V.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Même le SMR n'est pas évident, Pierre.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que je dis.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Dans mon rapport, je mettais un SMR important. Par rapport à l'ensemble de mes réflexions, je pensais qu'une ASMR IV était justifiée, mais ce n'est que mon avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. N'oubliez pas l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix contre un ISP et 1 abstention. Il y a 9 voix pour un SMR important, 12 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Il y a 20 voix pour une ASMR V, 1 voix pour une ASMR IV et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un SMR Modéré et une ASMR IV. C'est cela ?

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Oui, sans ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'avez-vous dit ? Je n'ai pas entendu. Vous n'avez pas dit 12 et 12 voix, pour le SMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- J'ai dû mal m'exprimer. C'est un SMR important par 9 voix et un SMR modéré par 12 voix. C'est donc un SMR modéré, une absence d'ISP et une ASMR V.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y avait une abstention, il me semble.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, elle a été signalée.

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