



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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. ZEULIDE – Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas d'expert pour ce dossier.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de départ des membres.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités ZEULIDE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. Il s'agit des spécialités ZEULIDE, à base de leuproréline dosé à 3,75 milligrammes et à 22,5 milligrammes en poudre et solution pour suspension injectable à libération prolongée.

Il existe d'autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages déjà inscrites sur ces listes. Il s'agit d'ENANTONE 3,75 milligrammes et d'ELIGARD 22,5 milligrammes.

Nous vous proposons d'aligner les niveaux de SMR de ZEULIDE sur ceux des spécialités déjà inscrites dans les mêmes indications. En revanche, pour des raisons de procédure et d'harmonisation d'AMM au niveau européen, ZEULIDE dispose d'indications différentes, et pour ces indications, faute de données robustes disponibles, nous vous proposons un SMR insuffisant.

La proposition de vote sur le SMR pour ZEULIDE 3,75 milligrammes est celle d'un SMR important dans les indications superposables à celles d'ENANTONE 3,75 milligrammes, donc la leuproréline du même dosage :

- dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé ;
- dans le traitement de l'endométriose en tant que traitement unique ou complément à une chirurgie ;
- dans le traitement des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale confirmé par l'apparition de caractéristiques sexuelles secondaires avant 9 ans chez les fillettes et 10 ans chez les garçons ;
- dans le traitement des femmes préménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ;
- dans le traitement du fibrome utérin, avant et en complément d'une chirurgie.

En miroir, nous vous proposons un SMR insuffisant dans les indications non superposables à celles d'ENANTONE, c'est-à-dire :

- en traitement adjuvant — en association à du tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase — du cancer du sein cette fois à un stade précoce, répondant à l'hormonothérapie chez les femmes préménopausées et périménopausées à haut risque de récurrence ;
- dans le traitement du fibrome utérin en tant qu'alternative définitive aux symptômes chez des femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale.

Enfin, nous vous proposons également un SMR insuffisant dans l'indication non superposable à celles de toutes les autres spécialités à base de leuproréline, car ZEULIDE est la seule spécialité qui a cette indication, à savoir dans la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes préménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée, et ce, faute de données robustes disponibles.

Pour ZEULIDE 22,5 milligrammes, qui a uniquement l'indication dans le cancer de la prostate nous vous proposons un SMR important dans l'indication superposable à ELIGARD 22,5 milligrammes, donc dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé.

Voici un récapitulatif des votes si vous êtes d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Il y a peut-être des questions ou des commentaires. Sinon, l'idée est de confirmer. Nous pouvons voter en disant « d'accord avec la proposition ou non ». C'est plus simple. Est-ce que cela te va, Élisabeth ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Il y a une contribution associative également.

Pierre Cochat, Président.- Pardon. Nous allons faire la contribution.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est une contribution de l'association Fibrome Info France. C'est une association agréée du système de santé. Elle accompagne 3 250 femmes porteuses de fibrome utérin.

Concernant la maladie, les femmes sont très impactées, y compris dans la vie scolaire et professionnelle, avec des douleurs pelviennes, des saignements de type ménorragies, métrorragies et ménométrorragies qui sont souvent handicapants pour les femmes, avec des passages aux toilettes répétés qui provoquent du stress, de l'angoisse, avec une baisse de productivité au travail, un manque de concentration sur les études. Cela a une incidence importante sur leur vécu et sur leur entourage également, puisque la qualité de vie est altérée, y compris dans leur sexualité et leur santé reproductive. Les femmes sont très impactées là-dessus.

Ensuite, c'est assez tabou pour verbaliser tout ce qu'elles vivent donc cela provoque une fragilisation des couples. Sur le plan professionnel, cela se traduit par des tensions ou des mises au placard des salariées.

L'offre de soins des femmes qui souffrent de fibrome se compose de traitements médicamenteux, chirurgicaux et alternatifs. Je ne vais pas y revenir. Je vais aller directement à la conclusion, je crois que c'est le mieux. Vous avez compris que c'était impactant pour les femmes.

« Toutes ces patientes sont demandeuses d'une écoute et de traitements efficaces pouvant leur permettre de soulager leurs maux et retrouver une meilleure qualité de vie.

Nous avons constaté ces dernières années une baisse d'intérêt des patientes pour les traitements médicamenteux, aussi bien ceux de la famille des analogues de la GnRH que des

progestatifs. Ce faible engouement s'expliquerait principalement par les effets indésirables graves de certains de ces médicaments, notamment les risques de méningiome pour les progestatifs et les risques d'hépatotoxicité pour l'ulipristal.

Le service médical rendu par ZEULIDE est identique à celui des analogues de la GnRH, et en particulier l'ENANTONE. Ces deux produits sont issus de la même molécule, l'acétate de leuproréline. Ils sont l'un et l'autre administrés par injection à libération prolongée. Leurs effets indésirables sont similaires. Ils induisent l'un et l'autre une ménopause artificielle et les désagréments qui s'y rapportent.

Parmi les effets indésirables des analogues de la GnRH jugés préoccupants par les patientes, les troubles de l'humeur, la dépression, les envies suicidaires, sont particulièrement redoutés. ZEULIDE n'apporte de notre point de vue aucune amélioration médicale notable par rapport aux autres analogues de la GnRH déjà sur le marché. Dans la mesure où ZEULIDE fait partie des analogues de la GnRH et est issu de la même molécule que l'ENANTONE, le service médical rendu ne peut être supérieur à celui-ci.

Par conséquent, nous considérons que ZEULIDE n'apporte aucune amélioration médicale notable par rapport à l'ENANTONE et aux autres analogues de la GnRH existants. »

J'en ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, c'est une bonne analyse. Je suis allé un peu vite tout à l'heure, nous avons l'expertise aussi de Clémence et Julien, ou peut-être une seule pour les deux, je ne sais pas.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous avons en effet fait des échanges de mails sur ce dossier. C'était plus concernant l'indication du ZEULIDE dans la préservation de la fertilité. C'est vrai qu'il y a des recommandations internationales, en tout cas de l'INCa, qui disent que les analogues de la GnRH ne sont pas forcément recommandés dans la préservation de la fonction ovarienne alors qu'en pratique, en tout cas dans les recommandations européennes, on aurait tendance à quand même les administrer, mais c'était un sous-point des différentes indications pour lesquelles nous avons discuté et je ne suis pas sûre que ce soit forcément le point ici.

Pierre Cochat, Président.- C'est un point important. Nous l'avons pas mal discuté au niveau du Bureau, considérant que justement c'était l'un des points qui le différenciaient de l'ENANTONE, en tout cas officiellement, mais je suis content d'entendre ce que tu dis.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne sais pas si Julien est connecté. Je ne crois pas.

Pierre Cochat, Président.- Je ne l'ai pas encore vu et il n'a pas voté ce matin. Il ne doit pas être là.

Dominique Luton, membre de la CT.- J'avais quelques remarques.

Pierre Cochat, Président.- Oui, Dominique.

Dominique Luton, membre de la CT.- Pour cette histoire de préservation de la fertilité, finalement cela représentait un petit nombre d'indications, en tout cas en proportion. Qu'est-ce que cela va changer, entre le suffisant et l'insuffisant, en termes de prise en charge ? C'est la seule chose qui m'intéresse.

Pierre Cochat, Président.- Tout dépend. Penses-tu que cela s'adresse toujours à des patients qui ont une prise en charge à 100 %, ou pas ?

Dominique Luton, membre de la CT.- A priori, dans ces cycles-là, oui.

Pierre Cochat, Président.- Si c'est insuffisant, cela veut dire qu'il n'y a pas de remboursement, sauf dans le cadre d'une prise en charge à 100 %.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si c'est insuffisant, il n'y a vraiment pas du tout de remboursement dans l'indication qui a un SMR insuffisant. Il y a la possibilité de le prescrire mais c'est non remboursable.

Dominique Luton, membre de la CT.- J'ai bien compris. Cela peut potentiellement être un sujet, mais bon.

Après, si je voulais attirer votre attention sur l'histoire des progestatifs actuellement, c'est parce que tout le champ du domaine médicamenteux est en train de se réduire à peu de chagrin de façon assez impressionnante. Les progestatifs, on peut de moins en moins les prescrire. Les analogues, comme le dit l'association de patients, c'est vrai que cela a des effets secondaires importants. Voilà.

Pierre Cochat, Président.- Comment se fait-il que l'ENANTONE n'ait pas cette indication ?

Dominique Luton, membre de la CT.- Je pense qu'au départ ce n'était pas prévu, parce que dans les années 1970, 1980, 1990, et jusqu'à un peu moins tardivement, les progestatifs étaient les rois pour le fibrome, pour résumer. Par conséquent, en tout à ma connaissance, on se servait de l'ENANTONE de façon très ponctuelle par exemple en préopératoire ou autre, mais pas de façon chronique au long cours chez des préménopausiques qui souhaitent conserver leur utérus. L'ENANTONE n'avait pas été taillé pour cette indication-là, en tout cas. C'est une extension.

Pierre Cochat, Président.- Pour ZEULIDE, d'après ce que dit Clémence, la démonstration d'efficacité dans cette indication de préservation n'est pas au rendez-vous. Quelle est ton expérience ?

Dominique Luton, membre de la CT.- Je pense que ce sont des situations qui sont assez rares, en proportion en tout cas. Cela peut rentrer dans certains schémas, mais peut-être pas de façon consensuelle pour tout le monde, effectivement.

Clémence Basse, membre de la CT.- En fait, pour cette histoire de préservation de la fertilité, c'est une des indications du ZEULIDE. C'est plus chez les patientes qui ont un cancer du sein et c'est en concomitance à leur chimiothérapie. Comment préserver la fertilité pour la phase d'après la chimiothérapie si elles ont un désir de grossesse ? En fait, les données sont basées sur des méta-analyses. C'est pour cela que c'est une méta-analyse de quatre grosses études

qui semble montrer que lorsque les patientes avaient un analogue de la GnRH en association, chez ces patientes il y avait plus de grossesses retrouvées.

C'est une méta-analyse qui montre qu'il y a plus de grossesses dans le bras de patientes qui ont eu des analogues de la GnRH par rapport aux autres, d'où le fait que les médecins ont tendance à le proposer dans pas mal de centres en France, mais pas tous les centres en France. Il y a quand même une pratique médicale différente sur le territoire pour la préservation de la fertilité chez ces patientes qui sont sous chimiothérapie et qui sont jeunes, mais ce qui a été critiqué dans cette méta-analyse, c'est que le désir de grossesse n'avait pas été questionné, n'avait pas été stratifié.

En tout cas, en pratique, c'est un médicament prescrit chez des patientes qui sont sous chimiothérapie et qui ont un cancer du sein. Ce n'est pas fait partout, mais c'est une pratique qui existe. Peut-être que c'est cela le point pour cette indication-là.

Pierre Cochat, Président.- Cela pose un problème quand même, parce que dans ce que l'on vous proposait comme vote il était assez simple de calquer sur ce qui est superposable à ENANTONE et ce qui ne l'est pas. Du coup, si on doit en exclure la protection ovarienne, cela me pose clairement des états d'âme parce que nous n'avons pas de bon niveau de démonstration d'efficacité dans cette situation. Du coup, voter un SMR différent pour cette seule indication qui n'est pas commune aux autres nécessite un dossier différent, je pense. Je ne sais pas ce que tu en penses, Sophie.

Il y a un commentaire du chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je voulais juste resituer. Le laboratoire n'a soumis aucune donnée dans cette indication et il ne revendique pas la prise en charge dans cette indication également. Le laboratoire demande l'alignement avec les spécialités déjà inscrites.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Dans ce cas, cela nous met à l'aise, il n'y a pas de problème, mais le problème soulevé par Dominique reste vrai quand même, à savoir que si c'est utilisé et que ce n'est pas remboursé dans cette indication, cela peut questionner. C'est vrai.

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai un complément à faire au niveau des fibromes, justement. J'ai passé cet aspect sur la contribution parce que vu la démonstration, au départ je ne m'étais pas appesantie dessus. Concernant les chirurgies, notamment l'hystérectomie opératoire, et avec les laparotomies, les coéloscopies, les risques d'adhérence et les complications obstétricales ou d'infertilité et de synéchie, cela pose problème à pas mal de femmes d'aller vers la chirurgie également. Je rejoins donc le Docteur Luton. S'il n'y a pas de médicament remboursé, ce sera à la charge des patientes et cela pose quand même un problème parce que même s'il y a une ALD, elles ne seront pas remboursées.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que cela peut être un problème, mais en même temps le laboratoire ne l'a pas demandé. C'était à eux de faire la démarche. Ce n'est pas à nous, dans ce cas, en tout cas je pense.

Dominique Luton, membre de la CT.- Je pense qu'il faut que nous gardions cela en mémoire éventuellement.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison, mais dans ce cas il faut que nous ayons un dossier spécifique pour que la démonstration d'efficacité nous permette de déboucher sur un autre SMR qu'insuffisant. Cela me gêne, c'est vrai, parce qu'on met un SMR insuffisant alors que l'on n'a pas étudié spécialement cette indication. Serge avait une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, j'avais une question un peu générique. Je n'ai pas bien compris si ce produit a été approuvé en tant que générique ou biosimilaire. C'est ma première question.

La deuxième question est la suivante. Tout cela, ce sont des produits qui me semblent anciens, pour lesquels je n'ai aucune compétence particulière. Je voulais savoir si les différentes indications de ces produits étaient étayées par des données robustes et s'il y avait un consensus dans la communauté prescriptrice pour les différentes indications.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux déjà apporter des éléments. Dans le cancer de la prostate, il y a deux études de phase 3 qui ont été soumises spécifiquement pour cette spécialité. Concernant toutes les autres indications, c'est sur la base d'une bibliographie et d'un usage bien établi.

Concernant le statut réglementaire, ce médicament n'a ni le statut de générique, ni le statut d'hybride. Il a vraiment un statut de princeps, mais son AMM repose uniquement sur un usage bien établi concernant toutes les autres indications, autres que celles du cancer de la prostate.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sinon sur les phases 3, nous sommes bien d'accord que ce sont juste des études descriptives où ils ont inclus des patients, ils ont donné le traitement et ils ont constaté des chiffres sans qu'il n'y ait aucune comparaison ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, ce sont des études de phase 3 ouvertes, non contrôlées.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est de la phase 3, mais c'est une étude non comparative.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait, mais c'est ce qui a déjà été fait pour les autres spécialités. C'est le même niveau de preuve pour les autres spécialités. C'était déjà des études ouvertes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cela veut dire que c'est un niveau de preuve très bas. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Là, je me tourne vers les spécialistes. Est-ce que ces médicaments bénéficient d'une robustesse d'opinion concernant les différentes indications ?

Dominique Luton, membre de la CT.- Concernant la robustesse d'opinion concernant l'indication des fibromes, on n'admet pas en général qu'on va traiter des fibromes pendant des années, même en périménopause, par analogue de la GnRH. C'est clair. Cela ne peut être

que des cures courtes en espérant passer le cap de la ménopause, donc le problème ne se pose pas sur un traitement au long terme. En soi, si l'indication posée là et sur laquelle nous discutons est le traitement au long cours par analogue de la GnRH, probablement que de toute façon pour la majorité des patients cela ne durera pas compte tenu des effets secondaires constatés. Voilà pour la robustesse sur le fibrome.

Pour la robustesse par rapport à la préservation de la fertilité, cela a été évoqué il y a cinq minutes. Elle est plus ou moins avérée et appréciée en fonction des équipes.

Clémence Basse, membre de la CT.- Cela reste un traitement transitoire, en tout cas.

Dominique Luton, membre de la CT.- En plus. Et de niche.

Pierre Cochat, Président.- De toute façon, nous n'avons pas trop le choix compte tenu de la demande du laboratoire. Je propose que nous votions sur un alignement ou pas, avec en miroir un SMR insuffisant, comme indiqué sur la diapositive, dans les indications qui ne sont pas communes avec ENANTONE.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons sur un accord ou non sur la diapositive.

Pierre Cochat, Président.- Voilà, faisons comme cela, un vote sur un accord sur la diapositive ou non. Pour la sténotypie, il faut peut-être quand même rappeler le contenu de la diapositive.

Il y a le ZEULIDE 3,75 milligrammes avec un SMR important dans les indications superposables à ENANTONE, et un SMR insuffisant dans les indications qui ne sont pas superposables à ENANTONE. Pour ZEULIDE à 22,5 milligrammes, il y a un SMR important. Il y a une ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la NA.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Aslangul, Eiden, Locher et Barka ne prennent pas part au vote. Nous avons 21 voix pour l'alignement aux autres spécialités à base de leuproréline et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous pouvons peut-être l'adopter sur table, celui-ci.