

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2016

Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 9 novembre 2016.*

acétate d'ulipristal

ESMYA 5 mg, comprimé

B/ 28 comprimés (CIP : 34009 222 578 9 1)

B/ 30 comprimés (CIP : 34009 278 753 0 4)

Laboratoire GEDEON RICHTER

Code ATC	G03XB02 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du nombre de patientes en aménorrhée ou ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles de traitement, - des données de qualité de vie, sur la douleur et sur le volume des fibromes, - de la bonne tolérance de ce médicament à l'exception des incertitudes sur la tolérance endométriale à long terme, - mais de certaines faiblesses méthodologiques de l'étude soumise avec, principalement, l'absence de comparaison avec un traitement indiqué dans les hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes, <p>ESMYA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/02/2012 (procédure centralisée) Autorisation d'une seconde période de traitement de 3 mois : 18/12/2013 (procédure centralisée) Extension d'indication : 27/05/2015 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie ou gynécologie obstétrique
Classification ATC	2015 G Système urogénital et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB Modulateurs des récepteurs de la progestérone G03XB02 Ulipristal acétate

02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription d'ESMYA 5 mg dans une nouvelle indication : « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer » ainsi qu'une augmentation de l'estimation de la population cible.

Cette spécialité a obtenu lors de son inscription un SMR important et une ASMR IV (avis de la Commission de la transparence du 18 juillet 2012) dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois ». La population cible a été estimée de 3 680 à 6 320 femmes.

Dans son avis du 17 juin 2015, la commission de la Transparence a considéré qu'en l'absence de données d'efficacité, le service médical rendu par ESMYA à la dose de 5 mg était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM et a confirmé le service médical rendu important pour une première période de traitement de 3 mois maximum.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun.

Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :

- Le premier cycle de traitement doit débuter au cours de la première semaine de menstruation.
 - Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.
- Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.
Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiels successifs.
En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel. ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes, à l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale.

Quatre spécialités sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone) et SURGESTONE (promégestone).

Les spécialités EXACYL et SPOTOF (acide tranexamique) sont indiquées dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus. Le dispositif intra-utérin MIRENA est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles après élimination d'une cause organique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les ménorragies sont un des symptômes invalidants les plus fréquents des fibromes utérins (cf EPAR d'ESMYA¹). L'objectif principal des essais cliniques ayant étudié ESMYA était de tester son efficacité sur les saignements utérins associés aux fibromes.

Les spécialités indiquées dans le traitement des ménorragies sont donc des comparateurs d'ESMYA.

Progestatifs :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestone) <i>Biodim</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.	3 février 2016	Important	ND	Oui
LUTENYL, comprimé séccable (nomégestrol) <i>Teva Santé</i>	Non	Hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes.	3 février 2016	Important	ND	Oui
LUTERAN 5 mg, comprimé 10 mg, comprimé (chlormadinone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.	3 février 2016	Important	ND	Oui
SURGESTONE 0,125 mg, comprimé 0,250 mg, comprimé 0,500 mg, comprimé (promégestone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragie des fibromes	3 février 2016	Important	ND	Oui

Selon le CNGOF², la prescription d'un traitement progestatif peut être proposée pour traiter les ménométrorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme.

Autres médicaments :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	Non	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables)	30 mars 2005	Important	V / prise en charge habituelle	Oui
EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé 1g/10 ml, solution buvable (acide tranexamique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans: ménorragies et métrorragies: secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.	12 juin 2013	Important	ND	Oui

¹http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report-Variation/human/002041/WC500189366.pdf

²Recommandations pour la pratique clinique – actualisation de la prise en charge des myomes - CNGOF – 2011.

SPOTOF 500 mg, comprimé pelliculé 1 g/10 ml, solution buvable en ampoule (acide tranexamique) Laboratoire CCD	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : ménorragies et métrorragies: secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.	7 juillet 1999	Important	ND	Oui
---	-----	--	-------------------	-----------	----	-----

*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel MIRENA est contre-indiqué en cas d'« anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ». Le CNGOF recommande le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel en cas de ménorragies liées aux fibromes, à l'exception des myomes sous muqueux.

Selon le CNGOF, la prescription de l'acide tranexamique peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux myomes.

Exacyl 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable, n'est pas un comparateur dans cette indication du fait de son mode d'administration (I.V. lente).

Les agonistes de la GnRH ne sont indiqués qu'en traitement pré-opératoire des fibromes. Ils ne sont donc pas des comparateurs d'ESMYA dans l'indication étudiée.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les progestatifs cités (COLPRONE, LUTENYL, LUTERAN et SURGESTONE) ainsi que le stérilet au lévonorgestrel et les spécialités à base d'acide tranexamique sont des comparateurs cliniquement pertinents d'ESMYA pour le contrôle des saignements liés aux fibromes.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Janvier 2014	pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Angleterre	Janvier 2014	pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Autriche	Octobre 2012	pré-chirurgical 3 mois
	Mars 2016	Traitement séquentiel
Belgique	août-13	Pré-chirurgical 3 mois : - score PBAC > 150 - fibromes entre 3 et 10 cm - hystérectomie chez une patiente atteinte d'anémie ferriprive démontrée - myomectomie laparoscopique ou laparotomique d'un fibrome utérin de type 3, type 4, type 5 ou type 6 selon classification FIGO - Formulaire rempli par le médecin spécialiste en gynécologie
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
Bulgarie	Janvier 2014	Pré-chirurgical 3 mois
Croatie	Juillet 2015	Pré-chirurgical 6 mois
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
République Tchèque	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
Danemark	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Ecosse	Février 2013	Pré-chirurgical 3 mois
	Mars 2016	Traitement séquentiel
Espagne	Juin 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Mar 2016	Traitement séquentiel
Estonie	Janv-14	Pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Finlande	Septembre 2013	Pré-chirurgical 3 mois
France	Juillet 2013	Pré-chirurgical 3 mois
Hongrie	Avril 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Sep 2015	Traitement séquentiel
Irlande	Novembre 2013	Pré-chirurgical 3 mois
Italie	Août 14	Pré-chirurgical 6 mois
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
Lettonie	En cours d'évaluation	Pré-chirurgical 6 mois
Lituanie	En cours d'évaluation	Pré-chirurgical 6 mois
Luxembourg	Mai 2014	Pré-chirurgical 6 mois
Norvège	Mai 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
Pays-Bas	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Pays de Galles	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Avril 2016	Traitement séquentiel
Pologne	En cours d'évaluation	Pré-chirurgical 6 mois
Portugal	Mai 2014	pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Roumanie	En cours d'évaluation	Pré-chirurgical 6 mois
Serbie	En cours d'évaluation	Pré-chirurgical 6 mois
Slovaquie	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel

Slovénie	Juin 2013	Pré-chirurgical 3 mois
	Décembre 2015	Traitement séquentiel
Suède	Janvier 2014	Pré-chirurgical 6 mois
	Mai 2015	Traitement séquentiel
Suisse	Décembre 2013	Pré-chirurgical 3 mois

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 18 juillet 2012 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
Indication	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ESMYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
Etudes demandées	Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu à moyen terme et non pas de manière séquentielle sur 3 mois, la Commission de la transparence souhaite que des données complémentaires soient disponibles, lors de la réévaluation quinquennale du produit, sur la durée effective de traitement des femmes traitées par ESMYA. Le recours à la base de données de la CNAM-TS est encouragé.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juin 2015 Inscription B/30 Modification des conditions d'inscription (B/28 et B/30) : - suppression de la limitation de la durée de traitement à un cycle de 3 mois avec possibilité d'effectuer un second cycle de traitement de 3 mois. - réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire.
Indication	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »
SMR (libellé)	En l'absence de donnée d'efficacité à la dose de 5 mg, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM. Le service médical rendu par ESMYA 5 mg reste important (B/28) et est important (B/30) à la dose de 5 mg/jour pour une première période de traitement de 3 mois maximum.
ASMR (libellé)	La présentation en B/30 est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite (B/28).
Population cible	La population cible d'ESMYA serait donc comprise entre 3 680 et 6 320 femmes.
Etudes demandées	Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu de durée supérieure à 3 mois, la Commission renouvelle sa demande de données complémentaires sur le nombre de périodes de traitement de 3 mois et sur la durée effective de traitement continu des femmes traitées par ESMYA. La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle rétrospective PGL11-020 et des résultats définitifs de l'étude PREMYA.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé un rapport d'étude clinique :

Titre de l'étude	Etude PEARL IV (PGL11-006) A Phase III, multicentre, randomised, double-blind clinical study, investigating the efficacy and safety of repeated 12-week courses of daily 5 mg or 10 mg doses of PGL4001 for the long-term management of symptomatic uterine fibroids³
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé 1:1 en double aveugle avec double placebo comparant deux doses d'ulipristal acétate (5mg/j et 10 mg/j).
Date et durée de l'étude	26 juin 2012 – 19 décembre 2014
Objectif de l'étude	Évaluer et comparer l'efficacité de quatre cycles de traitement de 12 semaines chacun par 5 ou 10 mg/jour d'ulipristal acétate sur les saignements chez des femmes ayant des fibromes utérins.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion - Femmes non ménopausées âgées de 18 à 50 ans - IMC ≥ 18 et ≤ 40 - FSH ≤ 20 mIU/ml - Volume utérin <16 semaines de grossesse - Diamètre du plus gros fibrome compris entre 3 et 12 cm - Cycles menstruels ≥ 22 et ≤ 35 jours - score PBAC >100 mesuré au cours de la sélection pendant les 8 premiers jours des règles. Principaux critères de non inclusion - Antécédent de chirurgie utérine susceptible d'interférer avec les buts de l'étude - Hyperplasie ou cancer de l'endomètre, autre cancer gynécologique - Polype utérin >2 cm - Myome et/ou utérus porteur de calcifications étendues - Anomalie sévère de la coagulation - Un ou plusieurs kystes ovariens ≥ 4 cm à l'échographie - Antécédent de traitement avec un modulateur des récepteurs de la progestérone
Cadre et lieu de l'étude	46 sites dans 11 pays d'Europe
Produits étudiés	Ulipristal acétate 5mg/j ou 10 mg/j pendant 4 cycles de traitement de 12 semaines chacun. Le 1 ^{er} cycle de traitement commençait pendant les 4 premiers jours des règles, les suivants au cours des 2 premiers jours des 2 ^{èmes} règles suivant la fin du cycle de traitement précédent. Les patientes étaient suivies jusqu'à 8 à 10 j après les 3èmes règles suivant la fin du 4 ^{ème} cycle de traitement ou 3 mois après la dernière dose. Ceci correspond à environ 21 mois de participation théorique à l'étude à partir de la 1 ^{ère} dose d'ulipristal acétate
Critère de jugement principal	Pour la partie I (2 premiers cycles de traitement) : - pourcentage de patientes en aménorrhée à la fin des 2 premiers cycles de traitement. Pour la partie II (2 derniers cycles de traitement): - Pourcentage de patientes en aménorrhée à la fin des 4 cycles de traitement. L'aménorrhée était définie comme 1 jour de spotting au plus par intervalle de 35 jours.
Parmi les critères de jugement secondaires	Efficacité : - Pourcentage de patientes ayant des saignements contrôlés pendant les 56 derniers jours des cycles de traitement 1 et 2, (aucun épisode de saignement abondant et au maximum 8 jours de saignement pendant les 56 derniers jours de traitement). - Pourcentage de patientes ayant des saignements contrôlés pendant les 56 derniers jours des cycles de traitement 1 à 4. - Modification entre l'inclusion et les visites 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12 du volume des 3 plus

³ Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015; 2 :519-27.e3.

	<p>gros myomes à l'échographie vaginale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification entre l'inclusion et les visites 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12 du volume utérin à l'échographie vaginale. - Modification de la qualité de vie mesurée par le score UFS-QoL entre l'inclusion et la fin des cycles de traitement 1, 2, 3 et 4 (8 questions sur la sévérité des symptômes et 29 questions sur la qualité de vie liée à la santé, chacune avec 5 niveaux de réponse) (évaluation portant sur les 3 mois précédents). - Modification de la douleur mesurée par EVA (évaluation de 0 à 100, portant sur le mois précédent) entre l'inclusion et la fin des cycles de traitement 1, 2, 3 et 4. <p>Tolérance :</p> <p>Nombre et pourcentage de patientes sortant d'essai pour effet indésirable</p> <p>Evénements indésirables, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification de l'épaisseur endométriale à l'échographie vaginale - Modification des ovaires à l'échographie vaginale - Modifications à la biopsie endométriale (hyperplasie, adénocarcinome).
Taille de l'échantillon	Avec une puissance de 85%, une différence de 14% entre groupes pour le critère de jugement principal et $\alpha=5\%$ le nombre de sujets à inclure était de 200 par groupe de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	Les résultats ont été analysés par test du Chi 2 sur la population FAS (tous les sujets inclus ayant reçu au moins une dose de traitement). La population FAS a été comptabilisée séparément pour chaque cycle de traitement : nombre de sujets inclus ayant reçu au moins une dose de traitement pendant le cycle concerné. La multiplicité des tests n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique.

IMC : indice de masse corporelle; PBAC : Pictorial Bleeding Assessment Chart - ≤ 2 : aménorrhée, < 75 normal, >100 : saignement abondant ; EVA : échelle visuelle analogique

Résultats :

Caractéristiques des patientes :

Nombre de patientes incluses et analysées - tableau 1 :

	UPA 5 mg	UPA 10 mg
Patientes incluses (n)	228	223
Population FAS* (n)		
Cycle de traitement 1	228	223
Cycle de traitement 2	213	207
Cycle de traitement 3	191	190
Cycle de traitement 4	178	176
Population de l'analyse de tolérance**	230	221

UPA : ulipristal acétate ; * : répartition selon le groupe de randomisation ; ** : répartition selon le traitement délivré

Caractéristiques des patientes à l'inclusion – tableau 2 :

	UPA 5 mg – n=228	UPA 10 mg – n=223
Age (ans)	41,6 \pm 5,4	41,4 \pm 5,1
IMC moyen (kg/m ²) \pm écart type	25,2 \pm 4,1	25,3 \pm 4,5
Score PBAC médian [étendue] (J1 à J8 des règles)	224 [89 ; 2370] n=218	214,5 [33 ; 2053] n=214
Volume total médian des 3 plus gros fibromes [étendue] (cm ³)	42,6 [3,0 ; 739,1] n=225	43,6 [3,9 ; 825,9] n=223
Volume utérin médian [étendue] (cm ³)	176,9 [31,6 ; 1235,9]	175,2 [35,3 ; 1286]
Qualité de vie : questionnaire UFS-QoL		
• Sévérité des symptômes – médiane et étendue – n patientes	50 [6,3 ; 87,5] - n=202	50 [3,1 ; 93,8] n=197
• Score global – médiane et étendue – n patientes	56,9 [4,3 ; 100] - n=201	55,2 [6,9 ; 100] n= 198
Douleur (score médian EVA) – n patientes	39 [0 ; 99] - n=201	43 [0 ; 100] n=197

IMC : indice de masse corporelle.

Critères de jugement principaux :

Patientes en aménorrhée* à la fin des cycles de traitement 1 et 2 – tableau 3 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223	Différence entre groupes – [IC 95%]	p
Patientes n'ayant pas de données manquantes pour les cycles de traitement 1 et 2 (n)	197	187	NA	NA
Patientes en aménorrhée à la fin des cycles 1 et 2	61,9% (122/197)	72,7% (136/187)	10,8% [1,5% ; 20,1%]	0,032

NA : non applicable ; * : 1 jour de spotting au plus par intervalle de 35 jours.

Patientes en aménorrhée* à la fin des cycles de traitement 1, 2, 3 et 4 – tableau 4 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223	Différence entre groupes – [IC 95%]	p
Patientes n'ayant pas de données manquantes pour les 4 cycles de traitement (n)	195	185	NA	NA
Patientes en aménorrhée à la fin des cycles 1 à 4	48,7% (95/195)	60,5% (112/185)	11,8% [1,9% ; 21,8%]	0,027

NA : non applicable ; * : 1 jour de spotting au plus par intervalle de 35 jours.

Critères de jugement secondaires :

Contrôle des saignements* – tableau 5 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223	Différence entre groupes [IC 95%]
Patientes n'ayant pas de données manquantes pour les cycles de traitement 1 et 2 (n)	185	172	NA
Patientes ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles 1 et 2	81,1% (150/185)	86,0% (148/172)	5,0% [-2,7% ; 12,6%]
Patientes n'ayant pas de données manquantes pour les 4 cycles de traitement (n)	158	146	NA
Patientes ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles 1 à 4	67,1% (106/158)	71,9% (105/146)	4,8% [-5,5% ; 15,2%]

* : aucun épisode de saignement abondant et au maximum 8 jours de saignement pendant les 56 derniers jours de traitement ; NA : non applicable

Modification en % du volume des 3 plus gros fibromes par rapport à l'inclusion* – tableau 6 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223
Visite 6 (8-10j après le début des règles suivant la fin du cycle 1) n patientes % de réduction médian [étendue]	207 -38 [-97 ; 546,2]	206 -38,2 [-95,8 ; 139,5]
Visite 7 (fin du cycle 2) n patientes % de réduction médian [étendue]	198 -54,1 [-98,6 ; 908,1]	200 -58 [-99,5 ; 620,1]
Visite 8 (8-10j après le début des règles suivant la fin du cycle 2) n patientes % de réduction médian [étendue]	189 -53,6 [-98,2 ; 1052,4]	193 -58 [-99,8 ; 252,4]
Visite 10 (fin du cycle 4) n patientes % de réduction médian [étendue]	166 -71,8 [-100 ; 1759,2]	170 -72,7 [-100 ; 251,5]
Visite 12 (suivi : 8 à 10 jours après le début des 3 ^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose) n patientes % de réduction médian [étendue]	158 -64,9 [-100 ; 1300,7]	160 -67,4 [-100 ; 529,5]

* : population FAS 1

Modification en % du volume utérin par rapport à l'inclusion* – tableau 7 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223
Visite 6 (8-10j après le début des règles suivant la fin du cycle 1) n patientes % de réduction médian [étendue]	214 -13,3 [-75 ; 249,6]	211 -13 [-66,7 ; 363]
Visite 7 (fin du cycle 2) n patientes % de réduction médian [étendue]	205 -23,6 [-83 ; 1069,2]	203 -25,5 [-82,8 ; 396,4]
Visite 8 (8-10j après le début des règles suivant la fin du cycle 2) n patientes % de réduction médian [étendue]	194 -20,4 [-78,3 ; 253,2]	196 -21,9 [-79,2 ; 439,8]
Visite 10 (fin du cycle 4) n patientes % de réduction médian [étendue]	170 -25,1 [-77,9 ; 221,8]	171 -30,7 [-85,6 ; 402,8]
Visite 12 (suivi : 8 à 10 jours après le début des 3 ^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose) n patientes % de réduction médian [étendue]	167 -21,2 [-74 ; 404,9]	170 -17,4 [-88,7 ; 488,4]

* : population FAS 1

Qualité de vie : évolution du score de sévérité des symptômes UFS – QoL* – tableau 8 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223
Fin du cycle 1 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	167 -34,4 [-78,8 ; 18,8]	164 -31,2 [-75,0 ; 25,0]
Fin du cycle 2 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	149 -28,1 [-78,1 ; 34,4]	148 -28,1 [-75 ; 37,5]
Fin du cycle 4 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	137 -31,2 [-78,1 ; 15,6]	137 -28,3 [-84,4 ; 34,4]
Visite 12** (suivi :) n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	107 -28,1 [71,9 ; 21,9]	120 -25 [-75 ; 40,6]

* : population FAS 1 ; ** : 8 à 10 jours après le début des 3^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

Qualité de vie : évolution du score global UFS – QoL* – tableau 9 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 m n=223
Fin du cycle 1 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	166 23,5 [-27,6 ; 82,8]	164 18,1 [-19,8 ; 69]
Fin du cycle 2 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	148 19,4 [-30,2 ; 77,6]	149 18,1 [-35,3 ; 75]
Fin du cycle 4 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	136 20,7 [-37,9 ; 88,8]	138 15,5 [-56,9 ; 87,1]
Visite 12** (suivi :) n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	106 18,1 [30,2 ; 76,6]	121 18,1 [-60,3 ; 87,1]

* : population FAS 1 ; ** : 8 à 10 jours après le début des 3^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

Douleur : évolution du score d'évaluation à l'EVA* – tableau 10 :

	UPA 5 mg n=228	UPA 10 mg n=223
Fin du cycle 1 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	166 -24,5 [-98 ; 91]	163 -25 [-98 ; 71]
Fin du cycle 2 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	148 -23 [-97 ; 100]	148 -24 [-89 ; 96]
Fin du cycle 4 - n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	136 -20 [-81 ; 100]	138 -23 [-86 ; 66]
Visite 12** (suivi :) n patientes Différence depuis l'inclusion - médiane [étendue]	106 -16 [-81 ; 90]	121 -19 [-93 ; 98]

* : population FAS 1 ; ** : 8 à 10 jours après le début des 3^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

09.2 Tolérance

9.2.1 Etude Pearl IV

9.2.1.1 Exposition au traitement

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 336 jours dans chaque groupe (calculée pour 227 patientes dans le groupe 5 mg et 214 dans le groupe 10 mg).

La durée médiane de participation à l'étude à partir du début du 1^{er} cycle de traitement a été de 597 jours (calculée pour 169 patientes) dans le groupe 5 mg et 604 jours (168 patientes) dans le groupe 10 mg.

Le nombre de sorties d'essai et leurs causes figurent dans le tableau ci-dessous :

Sorties d'essai – tableau 11 :

	UPA 5 mg	UPA 10 mg
Nombre de patientes sorties d'essai – n (%)	61 (26,8)	53 (23,8)
Raisons – n (%)		
- Non éligible	0	1 (0,4)
- Manque d'efficacité	2 (0,9)	3 (1,3)
- Événement indésirable	16 (7)	16 (7,2)
o Lié au traitement	9 (3,9)	13 (5,8)
o Non lié au traitement	7 (3,1)	3 (1,3)
- Décision de la patiente	27 (11,8)	20 (9,0)
- Déviation au protocole	0	1 (0,4)
- Perdu de vue	1 (0,4)	0
- Intervention chirurgicale pour fibrome	0	3 (0,7)
- Grossesse	1(0,4)	3 (1,3)
- Autre raison	14 (6,1)	7(3,1)

9.2.1.2 Événements indésirables

Résumé des événements indésirables sous traitement* – tableau 12 :

	UPA 5 mg n=230	UPA 10 mg n=221
Patients ayant eu au moins 1 EI – n (%)	129 (56,1)	131 (59,3)
Patients ayant eu au moins 1 EI lié au traitement– n (%)	62 (27)	61 (27,6)
Patients ayant eu au moins 1 EI grave– n (%)	8 (3,5)	8 (3,6)
Patients ayant eu au moins 1 EI grave lié au traitement – n (%)	1(0,4)	1 (0,5)
au moins 1EI ayant entraîné un arrêt de traitement	9 (3,9)	6 (2,7)
au moins 1EI ayant entraîné une sortie d'essai	12 (5,2)	14 (6,3)

* : survenant entre la prise de la 1^{ère} dose et les 7 jours suivant la prise de la dernière dose de chaque cycle de traitement ; EI : événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement ont été des céphalées (13,5% des patients dans le groupe 5 mg et 13,6 % dans le groupe 10 mg) et des bouffées de chaleur (7,8% dans le groupe 5 mg et 10,4% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 cas de troubles bipolaires (5mg) et 1 myome sous muqueux extériorisé (10 mg).

Résumé des événements indésirables hors traitement*– tableau 13 :

	UPA 5 mg n=230	UPA 10 mg n=221
Patients ayant eu au moins 1 EI – n (%)	86 (37,4)	79 (37,5)
Patients ayant eu au moins 1 EI lié au traitement– n (%)	16 (7)	11 (5)
Patients ayant eu au moins 1 EI grave– n (%)	8 (3,5)	5 (2,3)
Patients ayant eu au moins 1 EI grave lié au traitement – n (%)	5 (2,2)	3 (1,4)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement	1 (0,4)	0
EI ayant entraîné une sortie d'essai	4 (1,7)	3 (1,4)

* : survenant plus de 7 jours après la prise de la dernière dose de chaque cycle de traitement et avant le début du suivant ou la visite de fin de suivi ; EI : événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents hors traitement ont été les céphalées (4,8% dans le groupe 5 mg et 4,5% dans le groupe 10 mg), la dysménorrhée (3% dans le groupe 5 mg et 5,9% dans le groupe 10 mg) et les ménorragies (3,9% dans le groupe 5 mg et 2,3% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 myome sous muqueux extériorisé, 3 ménorragies associées à une hyperplasie endométriale et 1 ménorragie associée à une hyperplasie endométriale, douleur abdominale et douleur dorsale dans le groupe 5 mg, 1 endométriome ovarien surinfecté, 1 expulsion partielle de myome et 1 nécrose de nodule myomateux dans le groupe 10 mg.

A l'inclusion, une intervention chirurgicale était prévue pour 20 patientes/228 dans le groupe 5 mg et pour 21 patientes/223 dans le groupe 10 mg.

Pendant l'étude, une intervention chirurgicale a été effectuée pour 16 patientes (7 patientes dans le groupe 5 mg et 9 dans le groupe 10 mg). Pour 3 d'entre elles, une intervention était prévue au moment de la sélection (1 dans le groupe 5 mg et 2 dans le groupe 10 mg).

Parmi ces 16 patientes, 6 ont été opérées en raison d'une efficacité insuffisante, 1 pour mauvaise tolérance au traitement et 9 pour « autres raisons » (mauvaise adhérence au traitement et spotting, douleurs pelviennes et endométriose pelvienne et ovarienne, souhait de la patiente, myome sous muqueux extériorisé, kyste ovarien, myome sous muqueux extériorisé avec signes d'infection, expulsion partielle d'un myome, adénocarcinome de l'endomètre, nécrose d'un nodule myomateux).

Il y a eu 2 décès en cours d'étude, non liés au traitement.

9.2.1.3 Tolérance endométriale

Épaisseur de l'endomètre à l'échographie vaginale :

Tableau 14 :

	UPA 5 mg n=230		UPA 10 mg n=221	
	Épaisseur médiane [étendue] (mm)	Épaisseur >16 mm n patientes (%)	Épaisseur médiane [étendue] (mm)	Épaisseur >16 mm n patientes (%)
Inclusion	n=225 8 [2 ; 23]	n=225 11 (4,9)	n=220 8 [2 ; 27]	n=220 11 (5)
Visite 6*	n=214 8 [1 ; 25]	n=214 13 (6,1)	n=207 8 [1 ; 29]	n=207 18 (8,7)
Visite 8†	n=192 8 [2 ; 27]	n=192 7 (3,6)	n=193 8 [2 ; 37]	n=193 6 (3,1)
Visite 9‡	n=182 8 [1 ; 26]	n=182 7 (3,8)	n=180 7 [1 ; 32]	n=180 3 (1,7)
Visite 11§	n=170 7 [0 ; 24]	n=170 4 (2,4)	n=164 7 [2 ; 30]	n=164 1 (0,6)
Visite 12	n=166 7 [1 ; 21]	n=166 1 (0,6)	n=168 7 [2 ; 64]	n=168 2 (1,2)

* : 10-18 jours après le début des règles suivant le 1^{er} cycle de traitement ; † : 10-18 jours après le début des règles suivant le 2^{ème} cycle de traitement ; ‡ : 10-18 jours après le début des règles suivant le 3^{ème} cycle de traitement ; § : 10-18 jours après le début des règles suivant le 4^{ème} cycle de traitement ; || : 10-18 jours après le début des 3^{èmes} règles suivant le 4^{ème} cycle de traitement ou 3 mois ± 10 jours après le dernier jour de traitement.

Biopsies endométriales

Des biopsies d'endomètre étaient prévues par le protocole au cours de la sélection des patientes, à 1 mois de traitement (V3) si la précédente n'était pas évaluable, après les règles suivant la fin du 2^{ème} cycle de traitement (V8), après les règles suivant la fin du 3^{ème} cycle de traitement (V8) si la précédente n'était pas évaluable, après les règles suivant la fin du 4^{ème} cycle de traitement (V11) et à la visite de suivi (V12).

Les biopsies ont été examinées par 3 anatomopathologistes indépendants. Un consensus d'au moins 2 pathologistes était nécessaire pour un diagnostic d'hyperplasie / cancer de l'endomètre.

► Hyperplasies - adénocarcinomes

Parmi les patientes incluses, les maladies suivantes ont été diagnostiquées :

Dans le groupe 5 mg (n=230) :

- 1 adénocarcinome endométrial considéré rétrospectivement comme préexistant et non lié au traitement (diagnostic par 1 des pathologistes à 1 mois de traitement au cours du 1^{er} cycle ; diagnostic de consensus à la visite 8, après les règles suivant la fin du 2^{ème} cycle de traitement)
- 4 hyperplasies endométriales : 1 simple non atypique, 1 simple atypique, 1 complexe atypique pour lesquelles les biopsies ultérieures ont conclu à un endomètre bénin et 1 hyperplasie complexe non atypique d'évolution non précisée
- 2 polypes hyperplasiques
- 2 polypes bénins

Dans le groupe 10 mg (n=221) :

- 2 hyperplasies endométriales : 1 simple non atypique et 1 simple atypique pour lesquelles les biopsies ultérieures ont conclu à un endomètre bénin
- 4 polypes bénins.

► PAEC (progesterone receptor modulator associated endometrial changes)

Les modifications «non physiologiques» de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone comprenaient des modifications épithéliales (sécrétion, mitoses, modifications apoptotiques), la présence de nombreux kystes et des modifications vasculaires inhabituelles (capillaires « en grillage », vaisseaux à la paroi épaissie, vaisseaux ectasiques).

Proportion de biopsies d'endomètre avec PAEC – tableau 15 :

	UPA 5 mg n=230 n/N*(%)	UPA 10 mg n=221 n/N*(%)
Sélection des patientes	17/219 (7,8)	17/203 (8,4)
V3	1/28 (3,6)	4/28 (14,3)
V8	29/178 (16,3)	35/182 (19,2)
V9	4/20 (20)	3/17 (17,6)
V11	24/148 (16,2)	15/145 (10,3)
V12	13/144 (9)	9/142 (6,3)

* : n biopsies jugées « non physiologiques » par 2 ou 3 pathologistes / N biopsies jugées adéquates par au moins 1 pathologiste

9.2.1.4 Echographies ovariennes

Les patientes ont eu une échographie vaginale au cours de la sélection des patientes et des visites 6 à 12. Les données manquantes ont concerné 3,6 à 6,3 % des patientes aux différentes visites. Un kyste ovarien a été diagnostiqué à l'échographie pour 4 patientes du groupe 5 mg et 5 patientes du groupe 10 mg pendant l'étude.

Dans le groupe 5 mg :

- un endométriome diagnostiqué à la fin du cycle 1. La patiente est sortie d'essai 6 semaines plus tard et a été opérée ultérieurement,
- deux patientes ont eu un diagnostic de kyste ovarien après la fin du cycle 1 (4 et 6 semaines après) et ont continué l'étude,
- une patiente a eu un kyste ovarien 2 mois après la fin du 4^{ème} cycle de traitement et 1 autre 1 mois après.

Dans le groupe 10 mg :

- 1 patiente a eu un kyste ovarien après le cycle 1^{er} cycle de traitement et 1 autre patiente après le cycle 2
- 3 patientes ont eu un kyste diagnostiqué 1 à 2 mois après la fin du cycle 4
- 1 patiente a eu un endométriome surinfecté considéré comme un événement indésirable grave.

9.2.1.5 Au total :

ESMYA n'a pas été comparé à un médicament indiqué dans le traitement des hémorragies fonctionnelles/ménorragies des fibromes, alors que le critère principal de jugement de l'étude PEARL IV concernait le traitement des saignements associés aux fibromes (pourcentage d'aménorrhée).

D'autre part, en l'absence de prise en compte de la multiplicité des tests dans l'analyse statistique, le résultat des nombreux critères secondaires est exploratoire. Il est à noter également qu'il existe une importante diminution en cours d'étude des effectifs (26,8% de sorties d'essai dans un groupe, 23,8% dans l'autre) et du nombre de patientes ayant des données analysable pour les critères d'efficacité et de tolérance.

Pour le critère principal de jugement, à la fin des cycles de traitement 1 et 2, 61,9% des patientes étaient en aménorrhée dans le groupe 5 mg et 72,7% dans le groupe 10 mg ; à la fin des cycles de traitement 1, 2, 3 et 4, 48,7% des patientes du groupe 5 mg étaient en aménorrhée et 60,5% des patientes du groupe 10 mg.

Les patientes ayant un contrôle des saignements (aucun épisode de saignement abondant et au maximum 8 jours de saignement pendant les 56 derniers jours de traitement) à la fin des cycles 1 à 4 représentaient 67,1% de l'effectif du groupe 5 mg et 71,9% du groupe 10 mg.

Le pourcentage médian de diminution du volume des 3 plus gros myomes était de 64,9% dans le groupe 5 mg et 67,4% dans le groupe 10 mg lors de la dernière visite de suivi (V12) 8 à 10 jours après le début des 3^{èmes} règles suivant la dernière dose ou 3 mois \pm 10 j après la dernière dose.

Le pourcentage médian de diminution du volume utérin était de 21,2% dans le groupe 5 mg et 17,4% dans le groupe 10 mg lors de la dernière visite de suivi (V12).

Le score médian de sévérité des symptômes du questionnaire était de 50 dans chaque groupe à l'inclusion dans l'étude. Il était amélioré de 28,1 dans le groupe 5 mg et de 25 dans le groupe 10 mg en fin d'étude (visite 12).

Le score global UFS-Qol était à l'inclusion de 56,9 dans le groupe 5 mg et de 55,2 dans le groupe 10 mg. Il était amélioré de 18,1 dans chaque groupe en fin d'étude (visite 12).

Le score médian d'évaluation de la douleur (EVA de 0 à 100) était à l'inclusion de 39 dans le groupe 5mg et 43 dans le groupe 10 mg. Il avait diminué de 16 points dans le groupe 5 mg et de 19 dans le groupe 10 mg en fin d'étude (visite 12).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 336 jours dans chaque groupe. Les arrêts de traitement ont concerné 26,8% des patientes dans le groupe 5 mg et 23,8% dans le groupe 10 mg. Les raisons d'arrêt les plus fréquentes ont été la décision de la patiente (11,8% dans le groupe 5 mg ; 10,4% dans le groupe 5 mg) et la survenue d'un événement indésirable (7% dans chaque groupe).

Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement ont été des céphalées (13,5% des patients dans le groupe 5 mg et 13,6 % dans le groupe 10 mg) et des bouffées de chaleur (7,8% dans le groupe 5 mg et 10,4% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 cas de troubles bipolaires (5mg) et 1 myome sous muqueux extériorisé (10 mg).

Les événements indésirables les plus fréquents hors traitement ont été les céphalées (4,8% dans le groupe 5 mg et 4,5% dans le groupe 10 mg), la dysménorrhée (3% dans le groupe 5 mg et 5,9% dans le groupe 10 mg) et les ménorragies (3,9% dans le groupe 5 mg et 2,3% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 myome sous muqueux extériorisé, 3 ménorragies associées à une hyperplasie endométriale et 1 ménorragie associée à une hyperplasie endométriale, 1 douleur abdominale et douleur dorsale dans le groupe 5 mg, 1 endométriome ovarien surinfecté, 1 expulsion partielle de myome et 1 nécrose de nodule myomateux dans le groupe 10 mg.

L'épaisseur médiane de l'endomètre à l'échographie vaginale était de 8 mm dans chaque groupe à l'inclusion. Elle n'a pas augmenté en cours d'étude. Elle était de 7 mm dans chaque groupe en fin d'étude. La proportion de patientes ayant une épaisseur endométriale >16 mm était à l'inclusion de

4,9% dans le groupe 5 mg et 5% dans le groupe 10 mg. Cette proportion était plus élevée à la fin du 1^{er} cycle de traitement : 6,1% et 8,7% et a diminué ensuite. Elle était de 0,6% et 1,2% en fin d'étude (visite 12).

Six cas d'hyperplasie endométriale ont été diagnostiqués sur biopsies : 4 dont 2 avec atypies dans le groupe 5 mg et 2 dont 1 avec atypies dans le groupe 10 mg. Les biopsies ultérieures ont conclu à un endomètre bénin, sauf dans 1 cas sans atypies dont l'évolution n'est pas connue.

Les modifications «non physiologiques» de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone concernaient respectivement 7,8% et 8,4% des patientes à l'inclusion. Leur fréquence a augmenté en cours d'étude jusqu'à 20% (V9, 5 mg) et 19,2% (V8, 10 mg) et a diminué ensuite : 9% et 6,3% en fin d'étude (V12).

Un kyste ovarien a été diagnostiqué à l'échographie pour 4 patientes du groupe 5 mg et 5 patientes du groupe 10 mg pendant l'étude, dont un endométriome dans chaque groupe.

9.2.2 Autres données de tolérance

9.2.2.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé deux PSUR couvrant la période du 23 février 2014 au 22 février 2015. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ESMYA.

9.2.2.2 Données issues du RCP

Le RCP de ESMYA précise dans le paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » qu'une augmentation réversible de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire pendant le traitement.

En cas de traitements séquentiels répétés, une surveillance régulière de l'endomètre est recommandée. Ceci inclut une échographie annuelle qui doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles.

Si un épaissement de l'endomètre est observé, qui persisterait après le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou au-delà des 3 mois suivant la fin des cycles de traitement, et/ou si une modification du profil de saignements est observée (voir « profil des saignements »), des examens comprenant une biopsie de l'endomètre doivent être réalisés afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, telles que des pathologies malignes de l'endomètre.

En cas de diagnostic d'hyperplasie (sans atypie), une surveillance conforme aux pratiques cliniques habituelles (par ex. un contrôle de suivi 3 mois plus tard) est recommandée. En cas de diagnostic d'hyperplasie atypique, des investigations et une prise en charge conformes aux pratiques cliniques habituelles doivent être réalisées.

Chaque cycle de traitement ne doit pas excéder 3 mois puisque le risque sur l'endomètre est inconnu pour un traitement prolongé sans interruption.

L'utilisation concomitante d'un contraceptif oral contenant uniquement un progestatif, d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif ou d'un contraceptif oral combiné n'est pas recommandée. Une méthode non hormonale de contraception est donc recommandée pendant le traitement.

09.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), ESMYA a fait l'objet de 41 115 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

09.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a déposé une étude randomisée en double aveugle (PEARL IV), qui a comparé deux doses d'ulipristal acétate entre elles, sans groupe de référence. Les critères principaux étaient le pourcentage de patientes en aménorrhée à la fin des 2 premiers cycles de traitement et à la fin des 4 cycles de traitement. Ces critères n'étaient pas hiérarchisés.

Efficacité

Dans le groupe 5 mg, 61,9% des patientes étaient en aménorrhée à la fin des cycles de traitement 1 et 2, 72,7% dans le groupe 10 mg ; à la fin des cycles de traitement 1, 2, 3 et 4, 48,7% des patientes du groupe 5 mg étaient en aménorrhée et 60,5% des patientes du groupe 10 mg.

Les patientes ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles 1 à 4 représentaient 67,1% de l'effectif du groupe 5 mg et 71,9% du groupe 10 mg.

Le volume médian des 3 plus gros myomes a diminué en cours d'étude : de 64,9% dans le groupe 5 mg et 64,9% dans le groupe 10 mg lors de la dernière visite de suivi (V12).

Le pourcentage médian de diminution du volume utérin est resté stable à partir de la fin du cycle 2. Il était de 21,2% dans le groupe 5 mg et 17,4% dans le groupe 10 mg en fin d'étude.

Le score médian de sévérité des symptômes du questionnaire a diminué en cours d'étude. Il était amélioré de 28,1 dans le groupe 5 mg et de 25 dans le groupe 10 mg en fin d'étude.

Le score global UFS-QoI était amélioré de 18,1 dans chaque groupe en fin d'étude (visite 12).

Le score médian d'évaluation de la douleur (EVA de 0 à 100) avait diminué de 16 points dans le groupe 5 mg et de 19 dans le groupe 10 mg en fin d'étude.

Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement ont été des céphalées (avec 13,5% dans le groupe 5 mg et 13,6 % dans le groupe 10 mg) et des bouffées de chaleur (7,8% dans le groupe 5 mg et 10,4% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 cas de troubles bipolaires (5mg) et 1 myome sous muqueux extériorisé (10 mg).

Les événements indésirables les plus fréquents hors traitement ont été les céphalées (4,8% dans le groupe 5 mg et 4,5% dans le groupe 10 mg), la dysménorrhée (3% dans le groupe 5 mg et 5,9% dans le groupe 10 mg) et les ménorragies (3,9% dans le groupe 5 mg et 2,3% dans le groupe 10 mg).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été 1 myome sous muqueux extériorisé, 3 ménorragies associées à une hyperplasie endométriale et 1 ménorragie associée à une hyperplasie endométriale, 1 douleur abdominale et douleur dorsale dans le groupe 5 mg, 1 endométriome ovarien surinfecté, 1 expulsion partielle de myome et 1 nécrose de nodule myomateux dans le groupe 10 mg.

L'épaisseur médiane de l'endomètre à l'échographie vaginale n'a pas augmenté en cours d'étude. La proportion de patientes ayant une épaisseur endométriale >16 mm était plus élevée à la fin du 1^{er} cycle de traitement qu'à l'inclusion et a diminué ensuite.

Six cas d'hyperplasies endométriales ont été diagnostiqués sur biopsies : 4 dans le groupe 5 mg et 2 dans le groupe 10 mg. Les biopsies ultérieures ont conclu à un endomètre bénin, sauf dans 1 cas sans atypies dont l'évolution n'est pas connue.

La fréquence des modifications « non physiologiques » de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone a augmenté en cours d'étude jusqu'à V8 et V9 et a diminué ensuite jusqu'en fin d'étude (V12).

Un kyste ovarien a été diagnostiqué à l'échographie pour 4 patientes du groupe 5 mg et 5 patientes du groupe 10 mg pendant l'étude, dont un endométriome dans chaque groupe.

Discussion

ESMYA n'a pas été comparé à un médicament indiqué dans le traitement des hémorragies fonctionnelles/ménorragies des fibromes, alors que les deux critères de jugement principaux de l'étude PEARL IV concernaient le traitement des saignements associés aux fibromes (pourcentage d'aménorrhée après 2 cycles et après 4 cycles). Ces deux critères n'étaient pas hiérarchisés et la

multiplicité des tests, y compris concernant les résultats des nombreux critères secondaires d'efficacité n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique. Dans ces conditions, le résultat des critères secondaires est exploratoire.

Il est à noter également qu'il existe une importante diminution des effectifs en cours d'étude (26,8% de sorties d'essai dans un groupe, 23,8% dans l'autre) et du nombre de patientes ayant des données analysables pour les critères d'efficacité et de tolérance.

Le RCP d'ESMYA recommande une échographie annuelle en cas de traitements séquentiels répétés et une biopsie d'endomètre en cas d'épaississement persistant ou de modification du profil de saignements afin d'éliminer une pathologie sous-jacente. Il précise que chaque cycle de traitement ne doit pas excéder 3 mois en continu en raison de l'absence de données de tolérance endométriale.

L'étude PEARL IV n'ayant étudié que 4 cycles de traitement alors que le RCP d'ESMYA ne prévoit pas de limitation du nombre de cycles et l'effet sur l'endomètre en cas de traitement continu au-delà de 3 mois n'étant pas connu, l'EMA a demandé des données complémentaires concernant la tolérance endométriale (cf paragraphe 09.5).

09.5 Programme d'études

Il est précisé dans l'EPAR d'ESMYA¹ que le risque d'hyperplasie associé à l'utilisation de l'ulipristal est considéré comme bas. Toutefois les données disponibles sur l'effet à long terme d'ESMYA sont limitées, le traitement n'ayant été étudié que jusqu'à 4 cycles d'administration.

Des données complémentaires de tolérance endométriale à long terme seront recueillies dans les études post-AMM :

- PGL14-001 étude prospective non interventionnelle destinée à évaluer la tolérance d'ESMYA, particulièrement la tolérance endométriale et les modes de prescription et de suivi en traitement à long terme. Il est prévu d'inclure 1500 patientes devant être traitées jusqu'à 5 ans. Une des limitations de cette étude descriptive est qu'elle ne prévoit pas un nombre de biopsies prédéfinies puisque la pratique gynécologique standard ne recommande pas de biopsies d'endomètre chez des patientes asymptomatiques. Des informations sur l'éventuelle utilisation d'ESMYA en traitement continu au-delà de 3 mois, pour laquelle la tolérance endométriale n'est pas connue, seront fournies aussi par cette étude. Un rapport annuel est prévu de 2017 à 2022, le rapport final en 2023.
- Etude PGL11-024 (PEARL extension 2). Cette étude en cours permettra d'obtenir des biopsies d'endomètre après 8 cycles de traitement à la dose quotidienne de 10 mg. Le rapport final était prévu en 2015.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Aucun traitement médical actuellement validé des symptômes associés aux myomes n'est capable de faire disparaître les myomes, il découle de ce fait :

- qu'en cas de myome asymptomatique il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical,
- qu'en présence de myome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés aux myomes ; néanmoins, les myomes sous muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif.

Moyens médicaux disponibles :

- Progestatifs
La prescription d'un traitement progestatif ne constitue pas un traitement des myomes, elle peut être proposée pour traiter les ménométorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme. Le traitement par progestatif administré par voie endo-utérine (DIU au lévonorgestrel) des ménométorragies liées au fibrome est validé et peut être recommandé.

- Anti-fibrinolytiques
Les ménorragies liées aux myomes utérins sont entretenues par une fibrinolyse locale. L'acide tranexamique est efficace dans le traitement des ménorragies liées aux myomes. La prescription de l'acide tranexamique peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux myomes
- Analogues du GnRH
Leur utilisation se fait dans un cadre préopératoire et ne peut être que ponctuelle du fait de leurs effets secondaires.

Place d'ESMYA dans la stratégie thérapeutique des fibromes utérins

ESMYA est un traitement de première intention chez les femmes ayant des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les myomes utérins sont fréquents et responsables de ménométrorragies, de douleurs pelviennes, touchant aussi des femmes jeunes, en âge de procréer et représentent la première cause d'hystérectomie en France².
- ▶ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ESMYA 5 mg est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La spécialité ESMYA 5 mg est un traitement de première intention chez les femmes ayant des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

▶ Intérêt de santé publique :

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes, le plus souvent asymptomatiques, dont la prévalence augmente à partir de 30 ans. Leur expression symptomatologique est très variable : la ménorragie, symptôme le plus fréquent, peut être source de gêne personnelle et sociale pour les patientes et la principale conséquence est l'anémie par carence martiale. Le poids de cette maladie sur la santé publique, tout comme celui de l'indication d'ESMYA, peut être considéré comme faible.

La prise en charge des fibromes utérins n'entre pas dans les priorités affichées de santé publique.

Au vu des données disponibles, non comparatives, à moyen terme, l'impact d'ESMYA sur la morbidité des patientes (contrôle des saignements, douleur) ne peut être correctement quantifié. L'impact d'ESMYA sur la qualité de vie (mesurée par l'intermédiaire du questionnaire spécifique UFS-QoL et de la mesure d'utilité EQ-5D, sur des données comparées à celles de femmes d'âge comparable et en bonne santé) ne peut être quantifié du fait d'un nombre trop important de données manquantes en cours de suivi. L'impact potentiel attendu sur l'organisation des soins par la diminution du recours à la chirurgie n'a pas été documenté. Un impact négatif notamment lié à la tolérance endométriale à long terme ne peut être écarté du fait de la durée de suivi relativement faible au regard de ce risque.

La transposabilité des données de l'essai à la pratique courante n'est pas totalement assurée, en particulier du fait que les données présentées portent sur le moyen terme d'une part et que ce traitement séquentiel risque d'être utilisé de manière continue d'autre part.

Au total, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour ESMYA dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA 5 mg est important dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du nombre de patientes en aménorrhée ou ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles de traitement,
- des données de qualité de vie, sur la douleur et sur le volume des fibromes,
- de la bonne tolérance de ce médicament à l'exception des incertitudes sur la tolérance endométriale à long terme,
- mais, de certaines faiblesses méthodologiques de l'étude soumise avec, principalement, l'absence de comparaison avec un traitement indiqué dans les hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes,

ESMYA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

011.3 Population cible

La population cible d'ESMYA dans son extension d'indication en traitement séquentiel correspond aux femmes ayant un ou des fibromes utérins responsables de symptômes modérés à sévères et pour lesquelles la chirurgie n'est pas envisagée.

En France, le nombre de femmes âgées de 18 à 50 ans est de 13 387 522 (INSEE population au 1^{er} janvier 2015).

D'après une enquête auprès d'un échantillon représentatif de femmes françaises en âge de procréer, la prévalence des fibromes serait en France de 4,6%⁴, soit 615 826 femmes.

Parmi les femmes ayant un fibrome, la proportion de celles évaluant l'intensité de leurs symptômes comme modérés à sévères serait de 50,6%⁵, soit 311 608 femmes.

D'après les données de l'étude PEARL IV, 1,4% des patientes pressenties n'ont pas été incluses en raison d'un PBAC<100 ou inconnu, ce qui représenterait 4 362 femmes ne relevant pas d'un traitement séquentiel par ESMYA. Le nombre de femmes ayant un fibrome utérin et des symptômes modérés à sévères serait donc de 307 246.

D'après les données du PMSI pour l'année 2014, 30 681 femmes ont été hospitalisées et opérées pour un fibrome utérin. Ces femmes ne relèvent pas d'un traitement séquentiel avec ESMYA.

Le nombre de femmes ayant un ou des fibromes utérins responsables de symptômes modérés à sévères et ne relevant pas d'un traitement chirurgical serait donc de 276 565 femmes.

Estimation/conclusion

La population cible d'ESMYA dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer serait donc au maximum de 276 600 patientes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La présentation en boîte de 28 comprimés n'est pas adaptée aux conditions de prescription.

⁴ Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Women's Health. 2012; 12:6.

⁵ Laberge P Y, Vilos G A, Vilos A G, Janiszewski P M. Burden of symptomatic uterine fibroids in Canadian women: a cohort study. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):165-75.

En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au paragraphe 9.5 lorsqu'elles seront disponibles.

La Commission souhaite réexaminer ESMYA dans un délai de 6 mois, avec les nouvelles données annoncées par l'expert auditionné. Elle souhaite également que soit réalisée une étude post inscription sur bases de données afin d'étudier une éventuelle baisse du nombre des interventions chirurgicales pour fibrome en lien avec l'utilisation d'ESMYA. Les résultats de cette étude post inscription seront examinés en même temps que les nouvelles données annoncées.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 octobre 2016

acétate d'ulipristal

ESMYA 5 mg, comprimé

B/ 28 (CIP : 34009 222 578 9 1)

B/ 30 (CIP : 34009 278 753 0 4)

Laboratoire GEDEON RICHTER FRANCE

Code ATC	G03XB02 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'études post-inscription
Listes concernées	Sécurité sociale Collectivités
Indications concernées	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/02/2012 (procédure centralisée) Autorisation d'une seconde période de traitement de 3 mois : 18/12/2013 Extension d'indication : 27/05/2015
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie ou gynécologie obstétrique
Classification ATC	2015 G Système urogénital et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB : Modulateurs des récepteurs de la progestérone G03XB02 : Ulipristal acétate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité ESMYA 5 mg suite au dépôt des résultats des études post-inscription "PRECISE" et "PREMYA"

Ces études concernent l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

Dans son avis du 18 juillet 2012 concernant l'inscription de ESMYA 5 mg, la Commission a demandé : « Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu à moyen terme et non pas de manière séquentielle sur 3 mois, la Commission de la transparence souhaite que des données complémentaires soient disponibles, lors de la réévaluation quinquennale du produit, sur la durée effective de traitement des femmes traitées par ESMYA. Le recours à la base de données de la CNAM-TS est encouragé. ».

Dans son avis du 17 juin 2015, la Commission a renouvelé cette demande et a demandé en complément : « La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle rétrospective PGL11-020 et des résultats définitifs de l'étude PREMYA. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux des études post-inscription "PRECISE" et "PREMYA".

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis	18 juillet 2012
Indication	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois »
SMR	Le service médical rendu est important.
ASMR	ESMYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
Etudes demandées	«Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu à moyen terme et non pas de manière séquentielle sur 3 mois, la Commission de la transparence souhaite que des données complémentaires soient disponibles, lors de la réévaluation quinquennale du produit, sur la durée effective de traitement des femmes traitées par ESMYA. Le recours à la base de données de la CNAM-TS est encouragé. »

Date de l'avis	17 juin 2015
Indication	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.»
SMR	En l'absence de données d'efficacité, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA à la dose de 5 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM. Le service médical rendu par ESMYA 5 mg reste important (B/28) et est important (B/30) à la dose de 5 mg/jour pour une première période de traitement de 3 mois maximum.
ASMR	La présentation en B/30 est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite (B/28).
Etudes demandées	« Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu de durée supérieure à 3 mois, la Commission renouvelle sa demande de données complémentaires sur le nombre de périodes de traitement de 3 mois et sur la durée effective de traitement continu des femmes traitées par ESMYA. La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle rétrospective PGL11-020 et des résultats définitifs de l'étude PREMYA. »

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les demandes de la Commission et les études déposées concernent l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. ». Les comparateurs mentionnés ci-dessous ne concernent donc que cette indication.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ENANTONE L.P. 3,75 mg (leuproréline) S.C. ou I.M <i>Takeda</i>	Non	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.	1999	Important	III	Oui
DECAPEPTYL L.P. 3 mg (triptoréline) I.M <i>Ipsen Pharma</i>	Non	La durée du traitement est limitée à 3 mois.	2000	Important	III	Oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) S.C. ou I.M <i>Ferring</i>	Non	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.	2002	Important	V par rapport aux médicaments de comparaison	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans ses avis du 18 juillet 2012 et du 17 juin 2015, le laboratoire a fourni les résultats finaux des études post-inscription PRECISE et PREMYA.

07.1 Etude PRECISE (PGL11-020)

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription PRECISE, demandée par les Autorités européennes et réalisée en Allemagne et au Royaume-Uni du 12 novembre 2014 au 2-janvier 2015.

7.1.1 Méthode

PRECISE est une étude observationnelle rétrospective consistant en une revue de dossiers médicaux destinée à documenter les caractéristiques de prescription et d'utilisation d'ESMYA en pratique courante dans son indication pré-opératoire.

Elle a été réalisée en Allemagne et au Royaume-Uni (1^{ère} cohorte) ; une seconde cohorte qui devait concerner la France, l'Italie et l'Espagne a été annulée, avec l'accord des Autorités européennes en raison de difficultés de recrutement de la 1^{ère} cohorte, d'une commercialisation plus tardive dans les pays concernés et de l'obtention de l'AMM dans la seconde indication d'ESMYA (le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins).

Objectifs

- Documenter les modes de prescription d'ESMYA (y compris l'utilisation hors AMM) en pratique médicale courante,
- Décrire les caractéristiques des patientes auxquelles est prescrit ESMYA en pratique médicale courante,
- Décrire de profil des prescripteurs d'ESMYA.

Critères de sélection

- Prescripteurs
Une liste de prescripteurs potentiels a été établie à partir de la base de données Cegedim/One key. A partir de cette liste, seuls les prescripteurs ayant effectué au moins 3 prescriptions d'ESMYA ont été inclus dans l'étude, à l'exception de ceux ayant ou devant participer à l'étude PREMYA ou à l'enquête PREPAR. Un échantillon aléatoire de prescripteurs spécifique à chaque pays a ensuite été constitué à partir de cette liste, stratifié sur le type de centre (hospitalier ou non), la spécialité pour le Royaume Uni (généraliste ou gynécologue, uniquement gynécologues dans les autres pays), secteur public ou privé.
- Patientes
La période d'éligibilité des patientes commençait au moment de la disponibilité d'ESMYA dans le pays concerné et se terminait 6 mois plus tard. En cas de nombre de prescripteurs insuffisant, cette période pouvait être étendue à 12 mois.
L'éligibilité des patientes était basée sur l'existence d'une première prescription pendant la période d'éligibilité, par un prescripteur participant à l'étude et non sur un diagnostic.

Critères de jugement

- Modes d'utilisation d'ESMYA (y compris l'utilisation hors AMM) en pratique médicale courante : dates de début et de fin du traitement, dose quotidienne, diagnostic, existence d'une grossesse au moment de l'utilisation d'ESMYA, nombre de patientes ayant reçu plus d'un cycle de traitement par ESMYA, nombre de patientes ayant été traitées plus de 90 jours en continu, traitements concomitants.
L'utilisation standard d'ESMYA était définie comme une dose quotidienne de 5 mg pendant la durée du traitement et une durée de traitement n'excédant pas 90 jours consécutifs.
- Caractéristiques des patientes traitées en pratique médicale courante :

Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux : âge, ménopause, contraception, diagnostic et traitements antérieurs (médicaux ou autres) concernant les fibromes utérins.

Interventions non pharmacologiques pendant les 6 mois précédant la prescription et pendant la période d'étude : diagnostic et traitements, dates des consultations

Résultats cliniques : symptômes tels que douleur ou saignements abondants, notés à chaque visite, chirurgie des fibromes (date et nature de l'intervention), événements indésirables.

- Profil des médecins prescripteurs d'ESMYA :
Spécialité, exercice hospitalier ou privé.

Analyse statistique

Par pays :

Il était prévu d'inclure les dossiers d'au moins 200 patientes par pays, soit 400 en tout dans la cohorte 1. Afin d'inclure ces patientes, il était prévu de recruter au moins 70 prescripteurs par pays, soit 140 en tout.

Avec 200 dossiers par pays, la puissance de l'étude devait être d'au moins 86% pour conclure à une utilisation hors AMM non nulle en cas d'utilisation hors AMM de 1%, et de 98% pour une utilisation hors AMM de 2% dans chaque pays.

Pour l'étude :

Le nombre de patientes à inclure aurait dû être de 1000 au moins. Dans cette situation, la puissance de l'étude aurait été d'au moins 99% pour conclure à une utilisation hors AMM non nulle en cas d'utilisation hors AMM de 0,5%.

En raison de l'annulation de la cohorte 2 (France, Espagne et Italie), les hypothèses formulées pour l'ensemble de l'étude (1000 patientes) ne sont plus valides. Les calculs de puissance permettant de conclure sur le % d'utilisation hors AMM ne sont donc plus applicables. En conséquence l'analyse statistique est uniquement descriptive.

Le pourcentage de prescripteurs contactés acceptant de participer à l'étude avait été estimé à 25% et la proportion de patientes acceptant que leurs données soient incluses dans l'étude à 90%. En conséquence, la liste des prescripteurs potentiels établie par pays devait comprendre 7 fois le nombre de prescripteurs à recruter (au moins 490). A partir de cette liste, il était prévu de contacter 4 fois le nombre de prescripteurs à recruter (au moins 280) et le nombre de patiente à sélectionner a été estimé à 240 pour obtenir 200 inclusions.

Les données manquantes n'ont pas été remplacées.

Déroulement de l'étude

Les données collectées concernaient une période pouvant aller jusqu'à 21 mois après la mise à disposition d'ESMYA, permettant un suivi d'au minimum 15 mois.

Le nombre de patientes à recruter était initialement de 10 par prescripteur. Ce nombre a été porté à 20 en raison de difficultés de recrutement.

Cette étude étant rétrospective, toutes les décisions prises par les prescripteurs concernant le traitement des patientes et la prescription d'ESMYA l'ont été avant leur recrutement dans l'étude.

7.1.2 Résultats

En Allemagne, 1 400 prescripteurs ont été sélectionnés, 727 ont été contactés et 38 ont accepté de participer à l'étude, dont 34 ont inclus des patientes ; ils ont sélectionné 388 patientes et 231 ont été incluses.

Au Royaume Uni, 1 500 prescripteurs ont été sélectionnés, 1 392 ont été contactés et 22 ont accepté de participer à l'étude, dont 20 ont inclus des patientes ; ils ont sélectionné 237 patientes et 200 ont été incluses.

Caractéristiques des patientes

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques

	Allemagne (n=231)	Royaume Uni (n=200)
Age à l'inclusion (ans) –moyenne ± écart type médiane [étendue]	44 ± 6,5 44 [22 ; 65]	44,9 ± 6 46 [23; 58]
Pré-ménopause - n (%) * ‡	214 (96)	185 (98,4)
Post ménopause - n (%) * ¶	9 (4)	3 (1,6)
Méthode de contraception - n (%) * §		
- contraception orale	5 (4,5)	13 (26)
- préservatif	88 (80)	13 (26)
- autre †	17 (15,5)	24 (48)

* : basé sur le nombre de patientes n'ayant pas de donnée manquante ; † : dispositif intra utérin, méthodes « naturelles », stérilisation tubaire, vasectomie, autre ; ‡ : données manquantes pour 20 patientes (4,6%) ; § : données manquantes pour 271 patientes (62,9%) ; ¶ : prescription hors AMM.

Tableau 2 : Histoire médicale et traitement des fibromes

	Allemagne (n=231)	Royaume Uni (n=200)
Sévérité des symptômes - n (%) * † ¶		
- légère	18 (7,9)	10 (5,6)
- modérée	112 (49,1)	95 (53,4)
- sévère	98 (43)	73 (41)
Histoire de la maladie pertinente (liée aux fibromes)- n (%) * ‡		
Oui	179 (81,4)	179 (89,5)
non	41 (18,6)	21 (10,5)
Traitements pharmacologiques pour fibromes - n (%) * §		
Oui	46 (25,3)	99 (55,6)
Non	136 (74,7)	79 (44,4)
Traitements non pharmacologiques pour fibromes - n (%) * ¶		
Oui	15 (8,3)	28 (15,6)
Non	165 (91,7)	151 (84,4)

* : basé sur le nombre de patientes n'ayant pas de donnée manquante ; ¶ : mode de cotation non décrit ; † : données manquantes pour 25 patientes (5,8%) ; ‡ : données manquantes pour 11 patientes (2,6%) ; § : données manquantes pour 71 patientes (16,5%) ; ¶ : données manquantes pour 73 patientes (16,9%).

Au total, 358 patientes/420 (85,2%) ayant des données disponibles pour ce critère avaient une histoire de la maladie pertinente concernant des fibromes. La majorité des symptômes concernaient les saignements : hyperménorrhée, dysménorrhée, métrorragie ; 30 patientes (8,4%) avaient une anémie considérée comme liée aux fibromes, 24 patientes (6,7%) ont signalé une pression vésicale ou des problèmes urinaires attribués aux fibromes, 17 patientes (4,7%) ont signalé des sensations localisées de pression.

- Méthodes de diagnostic

Cette donnée était disponible pour 388 patientes dont 211 (59,4%) avaient eu une échographie vaginale, 67 (18,9%) une échographie abdominale. Les autres méthodes étaient le scanner (n=3), l'IRM (n=12), l'hystérocopie (n=11) et « autre » (n=84).

- Traitements pharmacologiques

Un total de 145 patientes (40,3%) ont reçu un traitement pour fibrome avant ESMYA dont 29 (20,1%) ont reçu des contraceptifs oraux, 32 (22,2%) des antifibrinolytiques, 27 (18,8%) un dispositif intra-utérin, 23 (16,0%) des progestatifs, 17 (11,8%) un agoniste de la GnRH et 17 (11,8%) un AINS ou une supplémentation en fer.

- Traitements non pharmacologiques

Parmi les 359 patientes pour lesquelles des données étaient disponibles, 43 (12,0%) avaient reçu un traitement non pharmacologique dont 14 (32,6%) ont eu une hystérocopie, 10 (23,2%) ont eu un curetage, 6 (14,0%) ont eu une myomectomie, 6 (14,0%) ont eu une hystérectomie et 6 (14,0%) ont eu une embolisation.

Caractéristiques des prescripteurs

Tous les prescripteurs étaient des obstétriciens et gynécologues. Il n'y avait aucun généraliste.

En Allemagne, tous les prescripteurs travaillaient dans le secteur privé.

Au Royaume-Uni, 40% travaillaient dans un hôpital universitaire, 35% dans un hôpital communautaire, 5% dans un dispensaire, 5% en cabinet privé et 15 % dans d'autres établissements.

Prescription d'ESMYA

Tableau 3 : Dose et fréquence d'administration

	Allemagne (n=231)	Royaume-Uni (n=200)
Dose initiale (n, %)		
5 mg	231 (100,0)	196 (99,5)*
10 mg	0	1 (0,5)
Nombre de prises / jour		
1/j	231 (100,0)	196 (99,5)*
2/j	0	1 (0,5)

* : donnée manquante pour 3 patients ;

Aucune patiente n'a eu de modification de dose après l'instauration du traitement.

Tableau 4 : Modes de prescription d'ESMYA

	Allemagne (n=231)	Royaume-Uni (n=200)
n patientes	n=218	n=135
Durée du médiane du traitement [étendue] (jours)	85 [6; 187]	0 90 [6; 198]
Plus de 90 jours de traitement – n (%)*†		
Oui	40 (18,3)	60 (44,4)
non	178 (81,7)	75 (55,6)
Nombre de cycles de traitement - n (%)*		
Un	210 (91,3)	188 (94,0)
Deux	8 (3,5)	8 (4,0)
Trois	5 (2,2)	0
Quatre	0	1 (0,5)
Autres‡	7 (3,0)	3 (1,5)
Plus d'un cycle de traitement - n (%)*		
Oui	13 (5,7)	9 (4,5)
Non ou donnée non disponible	217 (94,3)	191 (95,5)

* : % calculé sur le nombre de données non manquantes pour ce critère ; † : seules 3 patientes avaient une prescription cohérente avec une durée de traitement supérieure à 95 jours ; ‡ : moins de 84 jours ou données manquantes.

Parmi les 16 patientes ayant reçu 2 cycles de traitement, deux ont été traitées après que le second cycle ait obtenu l'AMM en 2013.

Indication de la prescription d'ESMYA :

Dix-sept patientes/431 incluses (3,9%) ont utilisé ESMYA pour une autre indication que le traitement de fibromes utérins, dont 8 pour saignements abondants/hyperménorrhée/ménorragie sans fibrome utérin, 1 pour « optimisation de la fertilité, 1 pour dysménorrhée, 4 pour endométriose et 3 patientes traitées pour hyperménorrhée et utérus myomateux, saignements et fibromes de petit volume, myomes cervicaux qui ont été considérées finalement comme n'étant pas hors AMM. De plus, 12 patientes ménopausées, donc hors AMM, ont été traitées par ESMYA.

Interventions chirurgicales et modifications du traitement prévu

Un traitement chirurgical pour fibrome utérin était prévu pour 65,4% des patientes incluses pour lesquelles cette information était disponible (n=280). Pour 9,3 % des patientes (n=40), une intervention chirurgicale a été effectuée pendant le traitement : 20 hystérectomies, 14 myomectomies, 2 embolisations, 2 résections hystéroscopiques et 2 « autres ».

Une intervention chirurgicale planifiée n'a pas été réalisée pour 113 patientes ; pour 91 d'entre elles pour disparition des symptômes et pour 12 cas pour « autres » raisons.

Événements indésirables

Vingt-cinq patientes (5,8%) ont eu au moins un événement indésirable.

Il y a eu 2 événements graves : 1 œdème de Quincke considéré comme lié au traitement et 1 cancer du sein.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (1,4%), une distension abdominale (0,7%) et des douleurs pelviennes (0,5%).

07.2 Etude PREMYA (PGL10-014)

7.2.1 Méthode

L'étude PREMYA est une étude prospective observationnelle concernant le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Objectifs

- décrire le profil de tolérance d'ESMYA en pratique médicale courante,
- décrire l'efficacité d'ESMYA en pratique médicale courante,
- documenter le mode de prescription d'ESMYA en pratique médicale courante (nombre moyen de prises et durée du traitement),
- évaluer la fréquence de découverte d'un épaissement endométrial >16 mm et documenter les éventuels examens complémentaires et traitements en pratique médicale courante,
- évaluer la fréquence de diagnostic d'hyperplasie endométriale en pratique médicale courante et la fréquence de confirmation du diagnostic par un second avis,
- décrire les caractéristiques démographiques des patientes traitées par ESMYA
- décrire les interventions pour fibrome utérin après traitement par ESMYA, leurs complications et résultats,
- évaluer la qualité de vie des patientes ayant des symptômes modérés à sévères des fibromes y compris la caractérisation de la sévérité et du fardeau de la maladie avant et à la suite du traitement par ESMYA.

Critères de sélection

Le mode de sélection des centres, des prescripteurs et des patientes (en dehors des critères d'inclusion et de non-inclusion) n'est pas décrit dans le rapport de l'étude.

- Critères d'inclusion

Femmes ayant des symptômes modérés à sévères liés à la présence d'un ou plusieurs fibromes utérins (mode d'appréciation de l'intensité des symptômes non précisé) et commençant un traitement par ESMYA ;

- Critères de non inclusion

Ils correspondaient aux contre-indications du RCP afin que les patientes incluses soient représentatives des patientes traitées en pratique médicale courante :

- o grossesse actuelle ou programmée dans les 3 mois
- o allaitement
- o saignement génital d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins
- o cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein
- o hypersensibilité à un des composants d'ESMYA

Critères de jugement

Efficacité :

- Echelle PTB (patient treatment benefit) : en 4 niveaux correspondant à la perception par la patiente de son état par rapport à la précédente consultation : 1 = très amélioré, 2 = un peu amélioré, 3 = identique, 4 = pire,
- Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) : question concernant la modification des symptômes des fibromes avec réponse (du médecin) en 7 niveaux allant de très amélioré à très aggravé,
- Qualité de vie : échelle UFS-QOL – mesure de la qualité de vie (score de sévérité des symptômes) liée aux saignements, pression abdominale, fréquence des mictions et fatigue. Une diminution du score indique une amélioration,
- EVA de 10 cm : intensité de la douleur,
- Interventions pour fibromes utérins après le traitement par ESMYA, complications et résultats,
- Traitements pour fibromes utérins après l'instauration d'ESMYA,

Tolérance :

- Fréquence de l'épaississement endométrial et examens complémentaires de suivi,
- Fréquence des biopsies endométriales,
- Événements indésirables,

Analyse statistique

Le nombre de sujets à inclure a été estimé à 1 500, notamment en se basant sur une incidence d'épaississement endométrial >16 mm de 5%, ce qui permettrait d'en observer environ 75 cas.

Déroulement de l'étude

Il était prévu d'inclure environ 1 500 patientes dans 75 centres d'au moins 5 pays de L'Union Européenne dont la France, l'Allemagne et le Royaume Uni.

Les inclusions devaient commencer dans chaque pays à partir de la mise sur le marché d'ESMYA. Les sites devaient établir une liste de toutes les patientes éligibles sollicitées et une liste des patientes ayant refusé afin d'évaluer la représentativité des patientes incluses.

Les patientes éligibles devaient être suivies pendant le traitement par ESMYA et jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement, soit 15 mois en tout. Les données ont été recueillies tous les 3 mois environ, conjointement avec les visites de suivi de pratique médicale courante.

Des rapports intermédiaires ont été soumis à l'EMA en mai 2013, 2014 et 2015. Le rapport final a été soumis en mai 2016.

7.2.2 Résultats

Déroulement de l'étude, population incluse

Les inclusions ont eu lieu dans 73 centres de 10 pays (Autriche, France, Allemagne, Hongrie, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Slovénie et Royaume-Uni).

Le recueil des données a commencé le 22 mai 2012, la base de données a été gelée le 20 Août 2015.

Un total de 1 568 patientes a été inclus dont 95 ont été exclues en raison de problèmes de recueil des données. L'analyse finale repose donc sur les données de 1 473 patientes.

Sorties d'essai:

Trois cent vingt-huit patientes (22.3%) sont sorties d'essai. Les plus nombreuses, n= 197 soit 13,4% des patientes incluses ont été perdues de vue ; 24 (1,6%) ont retiré leur consentement ; 21 (1,4%) ont arrêté leur participation à l'étude à la suite d'un événement indésirable ; 17 (1,1%) ont arrêté leur participation à l'étude en raison d'un manque d'efficacité d'ESMYA et 65 (4,4%) pour d'autres raisons (les plus fréquentes étaient le souhait de la patiente, un changement de médecin, une intervention chirurgicale).

Parmi les 1 145 patientes « non sorties d'essai », seules 636 (soit 43,2% des patientes incluses) ont terminé le suivi de 15 mois (cf tableau 5 ci-dessous).

Tableau 5 : Participation des patientes à l'étude

n patientes à l'inclusion	1473
Visite 1 (M3)	1262
Visite 2 (M6)	1020
Visite 3 (M 9)	806
Visite 4 (M 12)	735
Visite 5 (M 15)	636
Visite non programmée	488

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Age moyen \pm écart type (ans) (n=1473) médian [étendue]	42,9 \pm 6,6 44,0 [20, 62]
IMC moyen \pm écart type (kg/m ²) (n=1025) médiane [étendue]	26,0 \pm 5,6 25,0 [15 ; 54]
Ancienneté du diagnostic de fibrome (ans) (n=1473) - moyenne \pm écart type médiane [étendue]	2,5 \pm 3,9 0,7 [0; 28,3]
Epaississement ou hyperplasie endométriale – n (%)	34 /1473 (2,3%)
Patientes ayant eu une biopsie d'endomètre dans les 12 mois précédents – n	76
Dont : normale	63
anormale	13
Interventions pour fibrome avant l'étude – n (%), dont :	209 (14,2%)
Myomectomie (n)	156
Embolisation (n)	22
Ablation de l'endomètre (n)	17
Ablation par ultrasons focalisé	4
Autre	28
Délai depuis la dernière intervention (mois) - moyenne \pm écart type médiane [étendue]	49,4 \pm 53,0 36,5 [0,1; 287,3]
Traitements médicaux pour fibrome antérieurs ou au moment de l'inclusion – n (%) (%), dont :	509 (34,6%)
Supplémentation en fer (n)	204
Progestatif (n)	160
Contraception orale (n)	131
AINS	42
Agoniste de la GnRH	31

Tableau 7 : Mode de prescription d'ESMYA

Durée totale du traitement* (jours) (n=1471) moyenne ± écart type médiane [étendue] 0 à 90 jours – n (%) 91 à 120 jours >120 jours – n (%)	90,9 ± 30,7 88 [2 ; 315] 867 (58,9) 532 (36,2) 72 (4,9)
Cycles de traitements reçus - n patientes (%)† 1 cycle 2 cycles ou plus > 2 cycles	1399 (95,0) 18 (1,2%) 2 (0,1%)
Durée médiane [étendue] des cycles de traitement (mois) † 1 ^{er} cycle 2 ^{ème} cycle	2,9 [0,1 ; 10,3] 2,8 [0,5 ; 5,6]
Patientes ayant reçu ESMYA plus de 3 mois en continu – n (%)	53 (3,6%)
Posologie à l'instauration du traitement (n=1473) 5 mg/j – n (%) 5 mg/j x 2/j – n (%) non précisée posologie autre que 5 mg/j pendant le traitement- n autre dose autre fréquence	1471 (99,9) 1 (0,1) 1 (0,1) 11 9 8

* : à partir de la date de prescription ; † : une seconde période de traitement de 3 mois a été autorisée par l'EMA le 18/12/2013, le SMR de cette seconde période de traitement a été considéré insuffisant dans l'avis de la commission de la Transparence du 17 juin 2015

Efficacité

Tableau 8 : Echelle PTB (patient treatment benefit scale)

	M3 n=1108	M6 n=817	M9 n=647	M12 n=582	M15 n=519
1= très amélioré – n (%)*	728 (65,7%)	378 (46,3%)	301 (46,5%)	285 (49,0%)	277 (53,4%)
2 = un peu amélioré – n (%)*	245 (22,1%)	229 (28,0%)	188 (29,1%)	160 (27,5%)	127 (24,5%)
3 = identique – n (%)*	117 (10,6%)	170 (20,8%)	132 (20,4%)	124 (21,3%)	99 (19,1%)
4 = pire – n (%)*	18 (1,6%)	40 (4,9%)	26 (4,0%)	13 (2,2%)	16 (3,1%)

* : % calculés à partir du nombre de patientes ayant des données disponibles

Tableau 9 : Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)

	M3 n=1073	M6 n=798	M9 n=605	M12 n=530	M15 n=470
Très amélioré – n (%)*	286 (26,6%)	146 (18,3%)	120 (19,8%)	120 (22,6%)	100 (21,3%)
Assez amélioré – n (%)*	427(39,8%)	280 (35,1%)	212 (35%)	183(34,5%)	177(37,7%)
Un peu amélioré – n (%)*	232 (21,6%)	202 (25,3%)	142 (23,5%)	117 (22,1%)	109 (23,2%)
Non modifié – n (%)*	109 (10,2%)	128 (16%)	98 (16,2%)	87 (16,4%)	68 (14,5%)
Un peu aggravé – n (%)*	8 (0,7%)	22 (2,8%)	18 (3%)	16 (3%)	13 (2,8%)
Assez aggravé – n (%)*	9 (0,8%)	17 (2,1%)	13 (2,1%)	7 (1,3%)	3 (0,6%)
Très aggravé – n (%)*	2 (0,2%)	3 (0,4%)	2 (0,3%)	0	0

Cette échelle comporte 7 niveaux. Cependant les résultats ont été donnés en 8 niveaux incluant un niveau « non évalué ». Ce niveau a été intégré dans les données manquantes dans le tableau ci-dessus et les % calculés en conséquence.

* : % calculés à partir du nombre de patientes ayant des données disponibles.

- Qualité de vie liée aux symptômes : échelle UFS-QOL

A l'inclusion, le score médian était de 25 [8 ; 40] pour un effectif de 1397 patientes

Tableau 10 : Echelle UFS-QOL

	M3 n=1073	M6 n=793	M9 n=614	M12 n=552	M15 n=501
Modification médiane par rapport à l'inclusion [étendue]	-10 [-32 ; 24]	-7 [-28 ; 24]	-7 [-28, 23]	-9 [-28, 9]	-9 [-32, 12]

- **Intensité de la douleur associée aux fibromes mesurée par EVA**

A l'inclusion, l'intensité moyenne de la douleur mesurée par EVA pour un effectif de 1405 patientes était de $45,5 \pm 30,8$; l'intensité médiane était de 47 [0 ; 100].

Tableau 11 : EVA

	M3 n=1126	M6 n=812	M9 n=634	M12 n=583	M15 n=583
Modification moyenne par rapport à l'inclusion \pm écart type	-29 \pm 32,4	-22,4 \pm 29,4	-23,2 \pm 30,7	-26,2 \pm 30,1	-26,9 \pm 29,7
Modification médiane par rapport à l'inclusion [étendue]	-25.0 [-100 ; 95]	-19 [-100 ; 95]	-20 [-100 ; 86]	-23 [-100 ; 80]	-23 [-100 ; 80]

Tableau 12 : Interventions pour fibrome utérin après traitement par ESMYA

Nombre total de patientes	1473
- Patientes ayant eu au moins 1 intervention – n (%)	571 (38,8%)
- Patientes ayant eu 2 interventions – n (%)	54 (3,7%)
- Patientes ayant eu plus de 2 interventions – n (%)	5 (0,3%)
Nature de la première intervention (n=571)	
- Myomectomie – n (%)*	277 (48.5%)
- hystérectomie – n (%)*	227 (39.8%)
- embolisation – n (%)*	23 (4.0%)
- résection de l'endomètre – n (%)*	14 (2.5%)
- ultrasons focalisés – n (%)*	2 (0.4%)
- autres – n (%)*	28 (4.9%)

* : % calculés à partir du nombre de premières interventions.

Le délai moyen entre la fin du traitement par ESMYA et la première intervention a été de $11 \pm 13,4$ semaines et le délai moyen entre la première et la seconde intervention a été de $12,5 \pm 13,9$ semaines ; 62 patientes/571 (10,9%) ont eu des complications à la suite d'une intervention.

- **Traitements pour fibromes utérins après l'instauration d'ESMYA**

En cours d'étude, 308 patientes ont reçu au moins 1 traitement médical pour fibrome utérin après l'instauration d'ESMYA (469 traitements en tout), dont 193 l'ont commencé après la fin du traitement par ESMYA.

Ces traitements ont été une supplémentation en fer (n=177), des progestatifs (n=84), contraceptifs oraux (n=52), AINS (n=37), agonistes de la GnRH (n=8), androgènes (n=1) et « autres » (n=110).

Tolérance endométriale

- **Épaississement endométrial et examens complémentaires de suivi**

Tableau 13 : Fréquence de l'épaississement endométrial

	M3 n=1258	M6 n=1020	M9 n=806	M12 n=735	M15 n=636
Épaississement endométrial – n (%)*	112 (8,9%)	50 (4,9%)	20 (2,5%)	20 (2,7%)	12 (1,9%)
> 16 mm – n (%)*	35 (2,8%)	14 (1,4%)	4 (0,5%)	3 (0,4%)	3 (0,5%)

* : % calculés à partir du nombre de patientes ayant des données disponibles.

Il n'y a pas de donnée disponible sur les examens complémentaires de suivi ou sur d'éventuelles interventions chirurgicales.

Tableau 14 : Biopsies d'endomètre et résultats

Nombre total de patientes - n	1473
Biopsies effectuées dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par ESMYA	24
- PAEC	9
- Hyperplasie sans atypies	7
- Hyperplasie avec atypies	2
- Adénocarcinome	1
- Autres*	5
Biopsies effectuées plus de 6 mois suivant l'instauration du traitement par ESMYA	8
- PAEC	4
- Hyperplasie sans atypies	2
- Hyperplasie avec atypies	0
- Adénocarcinome	1
- Autres*	1

PAEC : progesterone receptor modulator associated endometrial changes; * : dont 2 hyperplasies endométriales sans autres précisions.

Autres événements indésirables

Tableau 15 : Résumé des événements indésirables

	El sous traitement* n=1473	El après traitement † n=1473	Total
Patients ayant eu au moins 1 El – n (%)	256 (17,4%)	114 (7,7%)	331 (22,5)%
Patients ayant eu au moins 1 El lié au traitement– n (%)	178 (12,1%)	11 (0,7%)	187 (12,7%)
Patients ayant eu au moins 1 El grave– n (%)	23 (1,6%)	38 (2,6%)	57 (3,9%)
Patients ayant eu au moins 1 El grave lié au traitement – n (%)	4 (0,3%) ‡	4 (0,3%) §	NP
au moins 1 El ayant entraîné un arrêt de traitement	56 (3,8%)	0	56 (3,8%)

El : événement indésirable ; * : survenant pendant le traitement et les 7 jours suivant la prise de la dernière dose ; † : survenant > 7 jours après la fin du traitement par ESMYA ; ‡ : angine de poitrine, accident vasculaire cérébral ischémique, idées de suicide, ménorragie ; § : tachycardie, léiomyosarcome utérin, ménorragie, hémorragie vaginale ; NP : non précisé.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (3,4%), bouffées de chaleur (3%), vertiges (1,8%), ménorragies (1,8%), fatigue (1,4%), hypertrophie endométriale (1,3%), nausées (1,2%), prise de poids (1%).

Événements indésirables d'intérêt particulier

- Cancer du sein

Trois patientes ont eu un diagnostic de cancer du sein pendant l'étude. Ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

- Cancer de l'endomètre

Deux patientes ont eu un diagnostic de cancer de l'endomètre pendant l'étude. Ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Dans un cas, la patiente avait été traitée par ESMYA pour des fibromes dont un a été ensuite diagnostiqué comme un gros polype porteur d'une hyperplasie endométriale avec atypie. La patiente a eu une hystérectomie environ 4,5 mois après la fin du traitement par ESMYA à la suite de laquelle un adénocarcinome endométrial a été diagnostiqué.

Dans l'autre cas, un adénocarcinome endométrial a été diagnostiqué à la fin du traitement par ESMYA à la suite d'une métrorragie sévère suivie d'un arrêt de traitement et d'une hystérectomie.

- Hyperplasie endométriale

Treize patientes ont eu un diagnostic d'hyperplasie endométriale pendant l'étude, dont 9 sans atypies, 2 avec atypies et 2 non spécifiées.

- Cancer de l'utérus

Trois patientes ont eu un diagnostic de sarcome ou léiomyosarcome utérin pendant l'étude, dont un a été considéré comme lié au traitement.

- Hémorragie utérine, vaginale, ménorragie, métrorragie

Quatorze patientes ont eu un saignement utérin/vaginal, métrorragie ou ménorragie pendant l'étude considéré comme un événement indésirable grave, dont 8 sont survenus après la fin du traitement et 3 considérés comme liés au traitement (1 survenu à la fin du traitement et 2 après la fin du traitement).

07.3 Résumé & discussion

7.3.1 Etude PRECISE

Cette étude observationnelle rétrospective avait pour but d'étudier les modalités de prescription d'ESMYA en pratique courante dans son indication pré-opératoire dont la posologie prévoyait une dose quotidienne de 5 mg/jour, limitée à un seul cycle de 3 mois jusqu'en décembre 2013. Les questions de la commission de la Transparence portaient principalement sur l'existence de prescriptions en continu au-delà de 90 jours et de prescriptions de plus d'un cycle de traitement de 30 jours.

Cette étude n'a été mise en œuvre qu'en Allemagne et au Royaume Uni. La seconde cohorte qui devait concerner l'Espagne, l'Italie et la France a été annulée.

Modalités de prescription d'ESMYA :

Les prescripteurs étaient obstétriciens / gynécologues exerçant dans le secteur public (Royaume Uni) ou privé (Allemagne). En Allemagne, 34 prescripteurs ont inclus 231 dossiers de patientes, au Royaume-Uni, 20 prescripteurs ont inclus 200 dossiers.

Dans l'indication pré-opératoire concernée par cette étude, la posologie était de 5 mg/j pendant 3 mois. D'après les dates de début et de fin de traitement, 18% des patientes en Allemagne et 44% au Royaume Uni ont été traitées plus de 90 jours en continu. Cependant, seules 3 patientes / 431 incluses ont eu une prescription compatible avec une durée de traitement de plus de 95 jours.

La proportion de patientes traitées pendant un seul cycle de 3 mois a été de 91% en Allemagne et 94% au Royaume Uni.

Une patiente a été traitée à la dose de 10 mg/j.

Les prescriptions hors AMM ont concerné :

- 3,9% des patientes traitées pour une autre raison qu'un fibrome utérin,
- 2,8% des patientes qui étaient ménopausées,
- 6,5% des patientes qui avaient des symptômes d'intensité légère à l'inclusion.

Il est à noter que 14,8% des patientes (n=62) ont été considérées comme n'ayant pas une histoire de la maladie pertinente concernant des fibromes (sans autres détails),

- Le traitement était pré-opératoire pour 65,4% des patientes incluses (n=280),
- Une intervention chirurgicale a eu lieu pendant le traitement pour 9,3% des patientes (n=40),
- L'intervention chirurgicale planifiée n'a pas été réalisée pour 113 patientes/280.

Tolérance :

Vingt-cinq patientes ont eu au moins 1 événement indésirable ; le plus fréquent a été des céphalées (1,4%). Il y a eu 1 événement indésirable grave considéré comme lié au traitement : œdème de Quincke.

7.3.2 Etude PREMYA

Cette étude prospective observationnelle concernant le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins avait pour objectifs de décrire l'efficacité et la tolérance d'ESMYA en pratique médicale courante ainsi que d'évaluer la qualité de vie des patientes sous et après traitement, de documenter le mode de prescription et de décrire les interventions pour fibrome utérin après traitement par ESMYA, leurs complications et leurs résultats.

Le mode de sélection des centres, des prescripteurs et des patientes (en dehors des critères d'inclusion et de non-inclusion) n'étant pas décrit dans le rapport de l'étude, il n'est pas possible de conclure sur leur représentativité.

Les patientes devaient être traitées pendant 3 mois et suivies ensuite pendant 12 mois.

Un total de 1 473 patientes a été inclus dans 73 centres de 10 pays d'Europe. Parmi elles, 22,3% (n=328) sont sorties d'essai dont 13,4% perdues de vue, 1,6% pour retrait de consentement, 1,4% pour évènement indésirable, 1,1% pour manque d'efficacité. Parmi les 1 145 patientes « non sorties d'essai », seules 636 (soit 43,2% des patientes incluses) ont terminé le suivi de 15 mois.

La durée totale moyenne du traitement a été de $90,9 \pm 30,7$ jours ; 3,6% des patientes ont été traitées plus de 3 mois en continu. Les patientes ont été traitées pendant un seul cycle dans 95% des cas. La dose quotidienne a été de 5 mg à l'instauration du traitement dans 99,9% des cas.

Les patientes ont considéré que leur état était très amélioré (échelle PTB) dans 65,7% des cas à M3 et 53,4% (n=519) à M15. Les investigateurs ont considéré (CGI-I) que leurs patientes étaient un peu à très améliorées dans 88% des cas à M3 et 82,2% à M15 (n=470).

Le score médian de qualité de vie liée aux symptômes était de 25 à l'inclusion. Il était amélioré (- 10 point) à M3 et est resté stable (différence par rapport à l'inclusion comprise entre -7 et -9) jusqu'à la fin de l'étude.

L'intensité de la douleur associée aux fibromes mesurée par EVA (0 à 100) était de 45 à l'inclusion. La diminution médiane pour l'évaluation de l'intensité de la douleur a été de 25 à M3 ; elle a été comprise entre 19 et 23 entre M6 et M15.

L'existence d'une indication opératoire n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude ; 38,8% des patientes ont eu au moins une intervention après la fin du traitement par ESMYA. Le délai moyen entre la fin du traitement et la première intervention a été de 11 mois.

A l'inclusion, un épaissement ou une hyperplasie de l'endomètre était présente chez 2,3% des patientes ; à M3, 8,9% avaient un épaissement endométrial et pour 2,8% l'épaisseur endométriale était >16 mm ; à M15, 1,9% avaient un épaissement endométrial qui était > 16 mm pour 0,5% des patientes.

Les évènements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (3,4%), bouffées de chaleur (3%), vertiges (1,8%), ménorragies (1,8%), fatigue (1,4%), hypertrophie endométriale (1,3%), nausées (1,2%), prise de poids (1%).

Treize patientes ont eu un diagnostic d'hyperplasie endométriale pendant l'étude, dont 9 sans atypies, 2 avec atypies et 2 non spécifiées.

L'importante diminution des effectifs au cours du suivi est à prendre en compte dans l'appréciation des résultats d'efficacité et de sécurité de cette étude.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Depuis l'avis de commission de la Transparence du 17 juin 2015, la place d'ESMYA dans la stratégie thérapeutique pré opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins n'a pas été modifiée.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 17 juin 2015.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 1^{er} avril 2015
a fait l'objet d'une audition le 17 juin 2015*

ESMYA 5 mg, comprimé

B/28 (CIP : 34009 222 578 9 1)

B/30 (CIP : 34009 278 753 0 4)

Laboratoire GEDEON RICHTER FRANCE

DCI	Ulipristal acétate
Code ATC (2013)	G03XB02 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Motif de l'examen	Inscription B/30 Modification des conditions d'inscription (B/28 et B/30) : <ul style="list-style-type: none"> - suppression de la limitation de la durée de traitement à un cycle de 3 mois avec possibilité d'effectuer un second cycle de traitement de 3 mois - réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

SMR	<p>En l'absence de donnée d'efficacité à la dose de 5 mg, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Le service médical rendu par ESMYA 5 mg reste important (B/28) et est important (B/30) à la dose de 5 mg/jour pour une première période de traitement de 3 mois maximum.</p>
ASMR	<p>La présentation en B/30 est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite (B/28).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'absence de donnée permettant de connaître l'intérêt d'un traitement de 3 mois supplémentaires par ESMYA chez les femmes ayant un fibrome symptomatique, éligible à la chirurgie, cette spécialité n'a pas de place dans le cadre d'une seconde période de traitement de 3 mois.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23 février 2012 (procédure centralisée) 18 décembre 2013 : modification des conditions d'inscription Suppression de la limitation de la durée du traitement à 3 mois et autorisation d'une seconde période de traitement de 3 mois si jugé approprié par le médecin traitant. Cette seconde période doit être séparée de la première par un intervalle sans traitement permettant le retour des règles. La durée de traitement ne doit pas excéder 2 périodes de 3 mois en raison du manque de données de sécurité à long terme.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie obstétrique

Classification ATC	2013 G Système urogénital et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB Modulateurs des récepteurs de la progestérone G03XB02 Ulipristal acétate
--------------------	---

02 CONTEXTE

La spécialité ESMYA 5 mg, dans sa présentation en boîte de 28 comprimés, a obtenu lors de son inscription un SMR important et une ASMR IV (avis de la Commission de la transparence du 18 juillet 2012).

Lors de cet examen, le libellé d'indication d'ESMYA comportait la mention: « La durée du traitement est limitée à 3 mois ». A l'occasion de l'inscription d'une nouvelle présentation (boîte de 30 comprimés), il a été constaté que cette spécialité pouvait être utilisée 3 mois supplémentaires (cf libellé d'AMM et chapitre posologie).

La Commission a donc demandé au laboratoire de lui fournir les éléments ayant motivé cette modification des conditions d'inscription.

A cette occasion, le laboratoire a demandé une modification de l'évaluation de la population cible d'ESMYA.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer »

04 POSOLOGIE

« Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois.

Ce traitement de 3 mois peut être répété une fois. Le second traitement doit commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation après la fin du premier cycle de traitement. Les traitements doivent toujours être commencés au cours de la première semaine d'une menstruation.

En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, la durée du traitement ne doit pas dépasser deux cycles de traitement de 3 mois.

En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Aucun traitement médical des symptômes associés aux myomes actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes.

En cas de myome asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical.

En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes.

Outre ESMYA, trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH (GONAPEPTYL, DECAPEPTYL et ENANTONE) ont l'AMM dans le traitement pré-opératoire des myomes utérins pour en diminuer la taille et/ou les saignements associés.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
ENANTONE L.P. 3,75 mg (leuproréline) S.C. ou I.M Laboratoire TAKEDA	non	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	1999	Important	ASMR III	oui
DECAPEPTYL L.P. 3 mg (triptoréline) I.M Laboratoire IPSEN PHARMA	non		2000	Important	ASMR III	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) S.C. ou I.M Laboratoire FERRING	non	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques	2002	important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne*	23/02/2012 18/12/2013	Pré-chirurgical 3 mois Pré-chirurgical 6 mois
Canada	24/06/2013	"Treatment of moderate to severe signs and symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age who are eligible for surgery. The duration of treatment is limited to 3 months."
Biélorussie	04/03/2013	
Corée du Sud	12/07/2012	
Géorgie	14/08/2013	
Hong Kong	21/01/2014	
Kazakhstan	16/07/2013	
Moldavie	11/10/2013	
Norvège	23/02/2012	
Ouzbekistan	22/11/2013	
Russie	13/02/2013	
Serbie	20/08/2013	
Suisse	12 11 /2013	
Tadjikistan	11/12/2013	
Turkmenistan	02/09/2013	
Ukraine	21/06/2013	

* Union européenne : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Angleterre	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Autriche	oct-12	pré-chirurgical 3 mois
Belgique	août-13	- pré-chirurgical 3 mois - PBAC score plus de 150 - fibromes entre 3 et 10 cm - Hystérectomie chez une patiente atteinte d'anémie ferriprive démontrée - myomectomie laparoscopique ou laparotomique d'un fibrome utérin de type 3, type 4, type 5 ou type 6 selon classification FIGO - Formulaire rempli par le médecin spécialiste en gynécologie

Pays	Prise en charge (suite)	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Bulgarie	janv-14	pré-chirurgical 3 mois
Croatie	En cours d'évaluation	pré-chirurgical 6 mois
République Tchèque	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Danemark	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Ecosse	févr-13	pré-chirurgical 3 mois
Espagne	juin-14	pré-chirurgical 6 mois
Estonie	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Finlande	sept-13	pré-chirurgical 3 mois
France	juil-13	pré-chirurgical 3 mois
Hongrie	avr-14	pré-chirurgical 6 mois
Irlande	nov-13	pré-chirurgical 3 mois
Italie	août-14	pré-chirurgical 6 mois
Lettonie	En cours d'évaluation	pré-chirurgical 6 mois
Lituanie	En cours d'évaluation	pré-chirurgical 6 mois
Luxembourg	mai-14	pré-chirurgical 6 mois
Norvège	mai-14	pré-chirurgical 6 mois
Pays-Bas	janv-14	pré-chirurgical 6 mois
Pays de Galles	janv-14	pré-chirurgical 6 mois

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juillet 2012 (inscription)
Indication	L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois »
SMR (libellé)	important
ASMR (libellé)	ESMYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
Etudes demandées	Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu à moyen terme et non pas de manière séquentielle sur 3 mois, la Commission de la transparence souhaite que des données complémentaires soient disponibles, lors de la réévaluation quinquennale du produit, sur la durée effective de traitement des femmes traitées par ESMYA. Le recours à la base de données de la CNAM-TS est encouragé.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études cliniques :

- Etude Pearl III (PGL09-026)¹ au cours de laquelle la durée de traitement par ESMYA était de 3 mois,
- Extension de l'étude Pearl III (PGL09-027)²
- Etude PREMYA : non interventionnelle (rapport intermédiaire)³

L'étude PEARL III et son extension ayant utilisé une dose quotidienne double de celle figurant dans l'AMM, soit 10 mg/jour d'ulipristal, seules les données de sécurité en sont prises en compte. Les principaux résultats d'efficacité des deux premières périodes de traitement (durée de traitement autorisée par l'AMM) sont brièvement décrits, pour information.

09.1 Efficacité

Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer l'efficacité d'ESMYA prescrit pendant deux périodes successives de 3 mois de traitement à la dose de l'AMM : 5 mg/jour.

Les résultats ci-dessous, issus de l'étude PEARL III et de son extension, études ouvertes non comparatives dont la méthode est décrite dans le chapitre tolérance sont donnés à titre d'information mais ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'ESMYA prescrit en 2 périodes de 3 mois à la dose de l'AMM (5 mg/jour) :

Le critère de jugement retenu dans l'EPAR⁴ d'ESMYA concernant l'autorisation d'une seconde période de prescription de 3 mois à la dose de 5 mg/jour était le pourcentage de patientes en aménorrhée à la fin de chaque période de 3 mois de traitement à la dose de 10 mg/jour.

L'aménorrhée était définie par une absence de saignement pendant plus de 35 jours.

Sur 209 patientes incluses dans l'étude PEARL III, 164 (78,5%) étaient en aménorrhée à la fin de la période de traitement de 3 mois à la dose de 10 mg/j. Le délai moyen d'apparition de l'aménorrhée était de $10,6 \pm 13,3$ jours.

Sur 131 patientes incluses dans l'étude d'extension (PGL09-027), 116 (88,5%) étaient en aménorrhée à la fin de la seconde période de 30 jours de traitement à la dose de 10 mg/jour. Le délai moyen d'apparition de l'aménorrhée était de $3,3 \pm 5,2$ jours.

¹ A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of 3-months open-label treatment with PGL4001, followed by a randomised, doubleblind placebo controlled period of 10 days treatment with progestin, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. PGL09-026

² A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of three successive periods of 3-month open-label PGL4001 treatment, each followed by ten days of double-blind treatment with progestin or placebo and a drug-free period until return of menses, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. Extension of study PGL09-026. PGL09-027

³ PGL10-014 (Premya): Second Yearly Progress Report.

⁴ CHMP Type II variation assessment report – EMA/CHMP/607665/2013 – 21 November 2013

09.2 Tolérance

9.2.1 Etude PEARL III

Méthode

	Etude PEARL (PGL09-026)
Objectifs principaux de l'étude	- Efficacité de l'administration de 10 mg/jour d'ulipristal en 1 prise par jour pendant 3 mois sur les saignements, la taille des fibromes, la douleur et la qualité de vie (données non présentées), - Tolérance globale à l'administration d'ulipristal, A titre exploratoire : - Caractéristiques des saignements au retour des règles après traitement par ESMYA suivi de l'administration d'acétate de noréthistérone ou d'un placebo - Etude de l'histologie de l'endomètre, notamment les modifications de l'endomètre associées à l'administration d'un modulateur des récepteurs de la progestérone
Méthode	Etude ouverte non comparative pendant l'administration d'ESMYA suivie d'une phase randomisée (1 :1) en double aveugle : administration d'acétate de noréthistérone ou d'un placebo pendant 10 jours.
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	Femmes âgées de 18 à 48 ans. IMC compris entre 18 et 40 Kg/m ² Cycles réguliers de 22 à 35 jours Utérus myomateux de volume < 16 semaines de grossesse, avec au moins 1 myome d'au moins 3 cm et aucun myome de plus de 10 cm de diamètre à l'échographie. Ayant des saignements abondants (évaluation subjective) Eligibles pour un traitement chirurgical (myomectomie ou hystérectomie)
Principaux critères de non inclusion	Antécédent de chirurgie de l'utérus interférant avec l'étude Antécédent d'hyperplasie de l'endomètre ou d'adénocarcinome Présence d'un kyste ovarien de diamètre ≥ 4 cm
Groupes de traitement	ESMYA 10 mg/j pendant 90 jours puis Acétate de noréthistérone 10 mg/j ou placebo pendant 10 jours en commençant le lendemain de la dernière administration d'ESMYA
Critères de jugement principaux	Efficacité : non pris en compte Tolérance : tous événements indésirables y compris les anomalies de la biopsie d'endomètre (hyperplasie, adénocarcinome) et les modifications de l'échographie ovarienne entre le début de l'administration d'ESMYA et la visite post traitement, 10 à 18 jours après le début des règles suivant la visite de fin de traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	Fréquence des modifications de l'endomètre associées à l'administration d'un modulateur des récepteurs à la progestérone observées sur la biopsie d'endomètre effectuée après le retour des règles
Nombre de sujets	Il était prévu d'inclure 200 patientes pour avoir 90 sujets évaluables dans chaque groupe en fin d'étude, avec un taux de sorties d'essai estimé de 10%.
Analyse statistique	descriptive

Il est à noter que le RCP d'ESMYA précise « Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate. ». Cette mention n'a pas été modifiée lors de l'extension de la durée possible de traitement d'une période supplémentaire de 3 mois, consécutive à l'étude PEARL III et à son extension. En conséquence, les résultats d'efficacité de la période en double aveugle placebo/acétate de noréthistérone (délai de retour des règles et abondance des saignements) ne sont pas pris en compte.

Résultats :

Au total, 209 patientes ont été incluses et traitées par ESMYA pendant la partie ouverte de l'étude. La durée moyenne de traitement a été de $89,4 \pm 9,7$ jours (n=208). Leur âge moyen était $40,1 \pm 6$ ans, leur IMC moyen était $25,4 \pm 4,4$ kg/m².

Parmi elles, 6 sont sorties d'étude avant la phase de randomisation (noréthistérone/placebo).

Les 203 patientes restantes ont été réparties au hasard dans le groupe noréthistérone (n=100) dont 2 sont sorties d'étude avant de prendre le traitement et dans le groupe placebo (n=103).

Un total de 190 patientes (93,6%) a terminé l'étude, 92 dans le groupe noréthistérone et 98 dans le groupe placebo.

Evénements indésirables

Les événements indésirables survenus pendant le traitement par ESMYA (10 mg/j) et pendant une période supplémentaire de 7 jours pour les patientes n'ayant pas participé à la période d'étude en double aveugle figurent dans le tableau ci-dessous :

Résumé des événements indésirables (EI) sous traitement par ESMYA (10 mg/j) :

	Nombre de patientes/ 209 (%)
Au moins 1 EI	120 (57,4)
Au moins 1 EI considéré comme lié au traitement	62 (29,7)
Au moins 1 EI grave	0
EI ayant entraîné un arrêt de traitement par ESMYA	1 (0,5)
EI ayant entraîné une sortie d'étude	1 (0,5)

- Pendant le traitement par ESMYA (10 mg/jour)

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (16,3% des patientes), rhinopharyngites (6,7%), bouffées de chaleur (4,8%), fatigue (4,3%), mastodynies/tension mammaire (3,8%), nausée (3,8%), douleurs pelviennes (3,8%), vertiges (3,8%), douleurs abdominales basses (3,3%), douleurs abdominales (2,4%), leucorrhées (2,9%), acné (2,9%), alopecie ((2,4%).

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont concerné 29,7% des patientes, Les plus fréquents ont été des céphalées (7,7%), bouffées de chaleur (4,3%), mastodynies/tension mammaire (3,8%), fatigue (2,4%), acné (2,4%), douleurs abdominales basses (2,4%).

Cinq patientes (2%) ont eu une augmentation des ALAT et/ou ASAT inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale qui a été considérée dans 3 cas comme liée au traitement. Trois patientes ont eu une augmentation supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale dont 1 a été considérée comme liée au traitement. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement. Dans tous les cas, les résultats des dosages sont revenus dans les limites de la normale.

Une patiente est sortie d'essai en raison de céphalées continues d'intensité modérée considérées comme liées au traitement.

- Pendant la phase en double aveugle placebo/noréthistérone :

Treize patientes/201 (6,5%), ont signalé au moins 1 événement indésirable dont 2 ont été considérés comme liés au traitement par ESMYA : 1 alopecie et 1 augmentation du taux de lymphocytes associé à une diminution des neutrophiles. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave signalé pendant cette période.

- Pendant la période post-traitement (au moins 7 jours après la dernière prise) :

Un total de 54 patientes/201 (26,9%) ont signalé au moins 1 événement indésirable, 26,5% des patientes du groupe noréthistérone et 27,2% du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des douleurs pelviennes (2,5%), dysménorrhée, céphalées et anémie (2% chaque).

Deux patientes ont eu des événements indésirables considérés comme liés au traitement par ESMYA : 1 dysménorrhée et 1 augmentation du temps de céphaline activée, de l'INR et du temps de prothrombine

Deux patientes ont présenté des événements indésirables graves considérés comme non liés aux traitements: 1 hémorragie utérine traitée par hystérectomie et 1 cancer du sein.

Biopsies d'endomètre

Les biopsies d'endomètre devaient être examinées par 3 pathologistes indépendants. Elles devaient être effectuées en pré-inclusion (V1) ou au cours la semaine 5 de traitement (V3) si la première biopsie n'était pas considérée comme interprétable par au moins 1 des 3 pathologistes, après la fin du traitement et de la phase en double aveugle placebo/acétate (V6 - environ 14 jours après la survenue des règles) et éventuellement au cours de la visite de suivi (V7b, 12 semaines après V6) pour les patientes ne participant pas à l'étude d'extension et n'ayant pas eu d'hystérectomie.

Hyperplasies/adénocarcinomes/polypes

A la visite 1, 165 patientes/209 patientes incluses dans la phase ouverte et traitées par ESMYA ont eu une biopsie d'endomètre considérée comme interprétable. A la visite 6, 176 patientes/209 ont eu une biopsie d'endomètre considérée comme interprétable, soit 87,6% des patientes incluses et traitées par ESMYA. Il n'y a pas eu de diagnostic d'hyperplasie (à noter toutefois 1 diagnostic d'hyperplasie à V6 non confirmé par les 2 autres experts) ni d'adénocarcinome et 2 cas de polypes bénins.

A la visite 7b, 38 patientes/40 ont eu une biopsie considérée comme interprétable. Il n'y a pas eu de diagnostic d'hyperplasie ni d'adénocarcinome et 1 cas de polype bénin.

Modifications anatomopathologiques de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone

Les modifications « non physiologiques » de l'endomètre comprenaient des modifications épithéliales (sécrétion, mitoses, modifications apoptotiques), la présence de nombreux kystes et des modifications vasculaires inhabituelles (capillaires 'en grillage', vaisseaux à la paroi épaissie, vaisseaux ectasiques).

A V1, 53 biopsies/165 interprétables (32,1%) avaient des modifications « non physiologiques » selon au moins 1 des 3 pathologistes et 18/165 (10,9%) selon au moins 2 des 3 pathologistes.

A V6, 89 biopsies/176 interprétables (50,6%) avaient des modifications « non physiologiques » selon au moins 1 des 3 pathologistes et 45/176 (25,6%) selon au moins 2 des 3 pathologistes..

A V7b, 12 biopsies/38 interprétables (31,6%) avaient des modifications « non physiologiques » selon au moins 1 des 3 pathologistes et 1/38 (2,6% selon au moins 2 des 3 pathologistes..

Echographie vaginale

Une échographie devait être effectuée en pré-inclusion (V1), à la fin du traitement par ESMYA (semaine 13, V5), environ 14 jours après la survenue des règles (V6) et éventuellement au cours de la visite de suivi (V7b, 12 semaines après V6) pour les patientes ne participant pas à l'étude d'extension et n'ayant pas eu d'hystérectomie.

Epaisseur de l'endomètre

A V1, 202 patientes/209 ont eu une mesure de l'épaisseur de l'endomètre en échographie ; 185/202 (91,6%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 3/202 (1,5%) avaient une épaisseur >16 mm.

A V5, 157 patientes /198 (79.3%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 18/198 (9.1%) avaient une épaisseur >16 mm.

A V6, 150 patientes/181 (82.9%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 12/181 (6.6%) avaient une épaisseur >16 mm.

A V7b, 39 patientes/48 (81.3%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; aucune n'avait une épaisseur >16 mm.

Ovaires

La plupart des kystes ont été des kystes folliculaires, vus en majorité à une seule échographie. La fréquence la plus élevée a été notée à V5 : 12 patientes (6.0%) avaient des kystes sur l'ovaire gauche et 24 (11.9%) sur l'ovaire droit.

A V6, la fréquence des kystes était similaire à celle observée à l'inclusion : 8 patientes (4.3%) avaient des kystes sur l'ovaire gauche et 14 (7.5%) sur l'ovaire droit.

Un kyste de 32 x 29 mm observé à V5 et disparu à V6 a été considéré comme un événement indésirable lié au traitement.

Interventions chirurgicales

A la visite d'inclusion, toutes les patientes étaient éligibles pour une intervention chirurgicale. Cette intervention était planifiée pour 43,5% d'entre elles (n=91).

A la fin de l'étude, 12,9% des patientes incluses (n=27) ont eu une intervention chirurgicale : 12 pour lesquelles une intervention était planifiée et 15 pour lesquelles la chirurgie n'était pas planifiée en début d'étude. Ces interventions ont été des myomectomies par laparotomie (n=4) ou laparoscopie (n=4) et des hystérectomies par laparotomie (n=4), voie vaginale (n=1) ou laparoscopie (n=2).

9.2.2 Extension de l'étude PEARL III

Méthode

	Etude Pearl III (PGL09-027)
Objectifs principaux de l'étude	- Efficacité : de l'administration de 10 mg/jour d'ulipristal en 1 prise par jour pendant 3 périodes supplémentaires de 3 mois sur les symptômes associés fibromes, particulièrement les saignements.
Objectifs secondaires	- Efficacité : de l'administration de 10 mg/jour d'ulipristal en 1 prise par jour pendant 3 périodes de 3 mois sur les symptômes associés fibromes, autres que les saignements, - Tolérance : globale à l'administration d'ulipristal en 4 périodes de 3 mois (en incluant l'étude PEARL III° - A titre exploratoire : Efficacité et sécurité à long terme de l'administration d'acétate de noréthistérone ou d'un placebo pendant 10 jours à la suite de chaque période de 3 mois de traitement par ESMYA.
Méthode	Etude ouverte non comparative pendant chacune des 3 périodes d'administration d'ESMYA suivie d'une phase randomisée (1.1) en double aveugle : administration d'acétate de noréthistérone ou d'un placebo pendant 10 jours après chaque période de traitement par ESMYA.
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	Femmes ayant terminé l'étude PEARL III (PGL09-026)
Principaux critères de non inclusion	Polype utérin > 2cm, Kyste(s) ovarien (s) ≥ 4 cm diagnostiqué à l'échographie à V6 de l'étude précédente, Anomalie du bilan hépatique
Groupes de traitement	ESMYA 10 mg/j pendant 3 périodes de 90 jours suivie chacune de l'administration d'acétate de noréthistérone 10 mg/j ou d'un placebo pendant 10 jours en commençant le lendemain de la dernière administration d'ESMYA L'attribution des traitements pendant chaque période de double aveugle a été la même que pendant l'étude PEARL III (PGL09-026)
Critères de jugement principal	Efficacité : non pris en compte
Parmi les critères de jugement secondaires	Efficacité : non pris en compte Tolérance : tous événements indésirables y compris les anomalies de la biopsie d'endomètre (hyperplasie, adénocarcinome), les modifications ovarienne et d'épaisseur de l'endomètre à l'échographie. Fréquence des modifications de l'endomètre associées à l'administration d'un modulateur des récepteurs à la progestérone observées sur la biopsie d'endomètre effectuée après le retour des règles Exploratoire : intensité du saignement après chaque période de traitement par ESMYA en utilisant le Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC) Délai de retour des règles après chaque période de traitement par ESMYA

Nombre de sujets	Patientes ayant terminé l'étude PEARL III (PGL09-026)
Analyse statistique	descriptive

Résultats :

Un total de 131 patientes (67 patientes du groupe placebo et 64 du groupe noréthistérone) a reçu le traitement par ESMYA pendant la première période de l'étude d'extension (deuxième période de traitement depuis le début de l'étude PEARL III), 119 pendant la 2^{ème} période de cette étude et 107 pendant la 3^{ème} ; 99 patientes ont terminé l'étude d'extension.

La durée moyenne de traitement a été de 335,9 ± 60,4 jours. L'âge moyen des patientes incluses était 40,5 ± 5,8 ans, leur IMC moyen 25,4 ± 4,7 kg/m².

Evénements indésirables

Les événements indésirables survenus pendant les 3 périodes supplémentaires de traitement par ESMYA (10 mg/j) figurent dans le tableau ci-dessous :

Résumé des événements indésirables (EI) sous traitement par ESMYA (10 mg/j) :

	Période 2 n patientes/ 131 (%)	Période 3 n patientes/ 119 (%)	Période 4 n patientes/ 107 (%)
Au moins 1 EI	27 (20,6)	35 (29,4)	37 (34,6)
Au moins 1 EI considéré comme lié au traitement	5 (3,8)	15 (12,6)	7 (6,5)
Au moins 1 EI grave	2 (1,5)	2 (1,7)	2 (1,9)
Au moins 1 EI grave considéré comme lié au traitement	1 (0,8)	1 (0,8)	0
EI ayant entraîné un arrêt de traitement par ESMYA	1 (0,8)	2 (1,7)	0
EI ayant entraîné une sortie d'étude	1 (0,8)	2 (1,7)	2 (1,9)

Les événements indésirables ont été moins fréquents pendant l'étude d'extension que pendant la première période de traitement par ESMYA (Etude PEARL III).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (3,1% des patientes pendant la période 2, 5% pendant la période 3 et 6,5% pendant la période 4), rhinopharyngites (2,3%, 0,8% et 5,6% pendant les périodes 2, 3 et 4), bouffées de chaleur (0,8%, 4,2%, 0,9%), fatigue (0%, 2,5%, 2,8%), douleurs dorsales (0%, 3,4%, 1,9%), nausées (1,5%, 0,8%, 0,9%), douleurs abdominales (1,5%, 0,8%, 0%), alopecie (0,8%, 1,7%, 0%).

Des événements indésirables considérés comme liés au traitement par ESMYA ont été signalés par 3,8%, 12,6% et 6,5% des patientes selon la période. Les plus fréquents ont été des bouffées de chaleur (0,8%, 4,2% et 0%), céphalées (0,8%, 2,5%, 1,9%), alopecie (0,8%, 0,8%, 0%) et vertiges (0%, 0,8%, 0,9%).

Six patientes ont eu un événement grave pendant l'étude d'extension : 5 cas d'hémorragies utérines dont 2 ont été considérés comme liés au traitement par ESMYA et 1 kyste thyroïdien.

Deux patientes sont sorties d'essai à la suite d'événements indésirables considérés comme liés au traitement : un cas d'hypertension et 1 cas de vertiges/douleurs abdominales/constipation.

Pendant les phases en double aveugle placebo/noréthistérone :

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (2,3% des patientes), dysménorrhée, mastodynies/tension mammaire, rhinopharyngite, arthralgies, alopecie (1,5 chaque).

Il n'a pas été signalé d'événement grave pendant ces phases en double aveugle.

Pendant la période post-traitement (au moins 7 jours après la dernière prise) :

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (6,8% des patientes), rhinopharyngites, dysménorrhées (5,3% chaque), douleurs pelviennes (3,0%), fatigue, anémie, syndrome grippal, douleur abdominale haute (2,3% chaque).

Un événement indésirable grave non lié au traitement (arthralgie avec infection à chlamydiae) a été signalé.

Biopsie d'endomètre

Une biopsie d'endomètre était prévue pour toutes les patientes après la dernière période de traitement (période 4), 14 jours après le début des règles. Une biopsie d'endomètre était prévue à la fin des précédentes périodes de traitement (2 et 3) en cas d'épaisseur de l'endomètre >18 mm ou pour toute autre raison clinique ; une biopsie était aussi prévue à la visite de suivi 2 mois après la fin du traitement en cas d'anomalie de la biopsie de fin dernière période de traitement.

Hyperplasies/adénocarcinomes/polypes

En fin de 2^{ème} période de traitement, 18 biopsies ont été effectuées dont 16 ont été jugées adéquates. Il n'y a eu aucune anomalie.

En fin de 3^{ème} période de traitement : aucune biopsie n'a été effectuée

En fin de 4^{ème} période de traitement, 96 biopsies ont été effectuées, dont 87 ont été jugées adéquates. Un diagnostic d'hyperplasie complexe non atypique n'a pas été confirmé par les 2 autres pathologistes. Il y a eu 1 cas de polype bénin.

A la visite de suivi : 62 biopsies ont été effectuées, dont 57 ont été jugées adéquates. Il y a eu 2 cas de polypes bénins.

Modifications anatomopathologiques de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone :

Ces modifications observées ont concerné 35,2% des biopsies à l'inclusion dans l'étude PEARL III pour au moins 1 pathologiste/3 et 10,5% pour 2 ou 3 pathologistes, 54,9% des biopsies en fin d'étude PEARL III (fin de la 1^{ère} période de traitement) pour au moins 1 pathologiste/3 et 28,7% pour 2 ou 3 pathologistes, 65,5% des biopsies après la fin de la 4^{ème} période de traitement pour au moins 1 pathologiste/3 et 25,3% pour 2 ou 3 pathologistes, 57,9% 2 mois plus tard pour au moins 1 pathologiste/3 et 22,8% pour 2 ou 3 pathologistes.

Echographie vaginale

Une échographie vaginale devait être effectuée à la fin de chaque période de traitement et 2 mois après la fin de la dernière période de traitement.

Epaisseur de l'endomètre

En fin de 2^{ème} période de traitement, 101 patientes/120 (84,2%) (82,3% du groupe placebo et 86,2% du groupe noréthistérone) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 4/120 (3,3%) (6,5% et 0%) avaient une épaisseur >16 mm.

En fin de 3^{ème} période de traitement, 91 patientes/107 (85%) (87,7% et 82%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 1/107 (0,9%) (1,8% et 0%) avait une épaisseur >16 mm.

En fin de 4^{ème} période de traitement, 77 patientes/95 (81,1%) (84,3% et 77,3%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 1/95 (1,1%) (2% et 0%) avait une épaisseur >16 mm.

A la visite de suivi, 89 patientes/97 (91,8%) (88,2% et 95,7%) avaient une épaisseur >4 mm et ≤16 mm ; 2/97 (2,1%) (2% et 2,1%) avait une épaisseur >16 mm.

Ovaires

A l'inclusion dans l'étude PEARL III, 4,5% des patientes avaient un kyste sur l'ovaire gauche et 7,6% sur l'ovaire droit. A la visite de fin de 4^{ème} période de traitement, elles étaient respectivement 7,3% et 6,3%, à la visite de suivi, 7,1% et 6,1%. Aucun kyste n'a été considéré comme cliniquement significatif.

Ces kystes étaient en majorité folliculaires. Un kyste diagnostiqué 7 jours avant la fin de la 4^{ème} période de traitement a été signalé comme événement indésirable non lié au traitement.

Interventions chirurgicales

Pour 66 des 132 femmes incluses dans l'étude d'extension, une intervention chirurgicale était planifiée dès leur inclusion dans l'étude PEARL III. Seules 7 patientes avaient eu une intervention chirurgicale à la fin de l'étude d'extension, dont 4 pour lesquelles il n'y avait pas eu de planification : 1 myomectomie par laparoscopie, 1 par laparotomie, 1 hystérectomie par laparoscopie et 2 par laparotomie.

9.2.3 Etude observationnelle PREMYA

Il s'agit de la 2^e analyse intermédiaire de l'étude PREMYA (PGL10-014) dont le rapport final est prévu pour 2016.

Méthode

Le but de cette étude est de documenter l'utilisation et les résultats cliniques d'ESMYA dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques en pratique médicale courante. Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

- décrire le profil d'efficacité et de sécurité d'ESMYA en pratique médicale courante,
- décrire le mode de prescription d'ESMYA en pratique médicale courante : posologie moyenne et durée de traitement (calculée à partir de la date de prescription et non de la première prise),
- évaluer la fréquence des augmentations d'épaisseur de l'endomètre > 16 mm et documenter tous examens complémentaires et traitements réalisés en pratique courante,
- évaluer la fréquence des diagnostics d'hyperplasie de l'endomètre en pratique médicale courante et le pourcentage de confirmation du diagnostic par un second évaluateur,
- décrire les caractéristiques démographiques des patientes traitées par ESMYA,
- décrire les interventions chirurgicales concernant les fibromes après traitement par ESMYA, leurs complications et résultats,
- évaluer la qualité de vie chez les patientes ayant des symptômes modérés à sévères avant et après le traitement.

Les patientes doivent être suivies pendant le traitement et les 12 mois suivants, pour une durée totale estimée de 15 mois, avec une collecte des données tous les 3 mois. Toute sortie d'essai doit être documentée sur une page de fin d'étude.

Il était prévu d'inclure environ 1500 patientes dans environ 75 centres d'au moins 5 pays d'Europe incluant la France, l'Allemagne et le Royaume Uni. Le nombre de sujets à inclure a été calculé pour avoir environ 75 cas d'épaisseur de l'endomètre > 16 mm en se basant sur une fréquence de 5%, afin de caractériser ces événements et la façon dont ils sont traités.

Principal critère d'inclusion :

- Femmes adultes non ménopausées ayant un diagnostic de fibrome utérin, des symptômes modérés à sévères et commençant un traitement par ESMYA ;

Principaux critères de non inclusion

- Patiente enceinte ou projetant une grossesse dans les 3 mois,
- Allaitement
- Saignement d'origine inconnu ou autre qu'un fibrome utérin
- Cancer gynécologique

Traitement : jusqu'au 18 décembre 2013, une seule période de traitement de 3 mois était autorisée par l'AMM. En conséquence, un traitement continu poursuivi au-delà de 90 jours ou une seconde période de 3 mois de traitement ont été considérés comme hors AMM.

Résultats

Le recrutement a eu lieu dans 10 pays : France, Allemagne, Royaume Uni, Autriche, Hongrie, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Slovénie.

Le recrutement des patientes a commencé en mai 2012 et s'est terminé le 16 avril 2014. La fin du recueil des données est prévue pour le dernier trimestre de l'année 2015.

Le présent rapport intermédiaire concerne les patientes incluses entre mai 2012 et le 15 avril 2014.

Au 15 avril 2014, 1546 patientes avaient été incluses. Parmi elles, 68 (4,4%) étaient sorties d'étude, dont 23 (1,5%) perdues de vue, 9 arrêts (0,6%) dus à un événement indésirable, 8 (0,5%) en raison d'un manque d'efficacité, 7 (0,5%) retraits de consentement et 21 (1,4%) pour d'autres raisons.

Le nombre de patientes pour lesquelles des données ont été recueillies pour chaque visite prévue par le protocole figure dans le tableau ci-dessous :

Nombre de patientes ayant eu la visite d'inclusion	1546
la visite 1 (à 3 mois)	936
la visite 2 (à 6 mois)	555
la visite 3 (à 9 mois)	306
la visite 4 (à 12 mois)	159
la visite 5 (à 15 mois)	87
une visite de fin d'étude	68
une visite non programmée	138

L'âge moyen des patientes (n=1539) était de 42,8 ± 6,6 ans, leur IMC moyen (n=1069) était de 25,9 ± 5,6.

Parmi les 1533 patientes pour lesquelles ces informations étaient disponibles, 1532 (99,9%) ont été traitées par 5 mg/jour et 1 (0,1%) par 10 mg/jour.

La durée de traitement a pu être calculée (à partir de la date de prescription) pour 930 patientes :

- la durée moyenne était de 88,7 ± 29,5 jours
- 547(58,8%) patientes avaient été traitées pendant 90 jours ou moins,
- 322 (34,6%) avaient été traitées entre 91 et 120 jours,
- 61 (6,6%) avaient été traitées plus de 120 jours.

Il n'y a pas été signalé de patiente ayant reçu une seconde période de traitement.

Questionnaire « patient treatment benefit scale ».

Les patientes devaient compléter à chaque visite cette échelle en 4 niveaux : 1=très amélioré, 2 un peu amélioré, 3=pas de différence, 4=pire

Les résultats au 15 avril 2014 figurent dans le tableau ci-dessous :

	3 mois n=887*	6 mois n=497*	9 mois n=270*	12 mois n=149*	15 mois n=77*	Fin d'étude n=46*
Très amélioré	567 (60,6%)	236 (42,5%)	118 (38,6%)	60 (37,7%)	30 (34,5%)	7 (10,3%)
Un peu amélioré	200 (21,4%)	124 (22,3%)	69 (22,5%)	40 (25,2%)	20 (23,0%)	7 (10,3%)
Pas de différence	101 (10,8%)	104 (18,7%)	71 (23,2%)	42 (26,4%)	26 (29,9%)	25 (36,8%)
Pire	19 (2,0%)	33 (6,0%)	12 (4,0%)	7 (4,4%)	1 (1,1%)	7 (10,3%)

* : patientes ayant des données disponibles pour ce critère

Interventions chirurgicales après traitement par ESMYA

A la date du gel des données, des informations concernant les interventions chirurgicales étaient disponibles pour 493 patientes. Parmi elles, 245 (49,7%) avaient subi une ou des interventions (248 en tout) :

- Myomectomie dans 123 cas/245 (49,6%)
- Hystérectomie dans 95 cas/245 (38,3%)
- Embolisation dans 8 cas/245 (3,2%)
- Ablation de l'endomètre dans 8 cas/245 (3,2%)
- Autres dans 16 cas/245 (6,5%)

Autres traitements pour fibromes après instauration du traitement par ESMYA :

A la date du gel des données, 79 patientes avaient reçu un ou plusieurs traitements en plus d'ESMYA. Il n'est pas précisé si ces traitements étaient concomitants ou postérieurs à l'administration d'ESMYA. Il s'agissait principalement de contraceptifs oraux dans 24,4% des cas, de progestatifs dans 17,4% des cas, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 7% des cas, de fer dans 19,8% des cas.

Augmentation d'épaisseur de l'endomètre

La fréquence des augmentations d'épaisseur de l'endomètre figure dans le tableau ci-dessous :

	3 mois n*=922	6 mois n*=552	9 mois n*=306	12 mois n*=159	15 mois n*=87
Epaissement de l'endomètre signalé – n patientes (%)	96 (10,3%)	43 (7,7%)	18 (5,9%)	17 (10,7%)	3 (3,4%)
Epaissement de l'endomètre >16 mm – n patientes(%)	28 (3,0%)	14 (2,5%)	4 (1,3%)	3 (1,9%)	0

* : patientes ayant des données disponibles pour ce critère

Biopsies d'endomètre

La fréquence des biopsies d'endomètre et leur résultat figurent dans le tableau ci-dessous :

	3 mois n*=96	6 mois n*=43	9 mois n*=18	12 mois n*=17	15 mois n*=3
Biopsies d'endomètre –n patientes (%)	8 (0,9%)	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	1 (1,1%)
Endomètre bénin avec modifications « non physiologiques »	1 (0,1%)	0	0	0	0
Endomètre bénin physiologique	2 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	1 (1,1%)
Adénocarcinome	2 (0,2%)	0	0	0	0
Résultat non disponible	2 (0,2%)	0	0	0	0

* : patientes ayant des données disponibles pour ce critère

Autres événements indésirables :

A la date de gel des données, 936 patientes avaient eu au moins une visite après l'inclusion, dont :

- 120 (12,8%) ont signalé au moins un événement indésirable,
- 31 (3,3%) ont arrêté le traitement à la suite d'un événement indésirable,
- 26 (2,8%) ont eu 1 ou des événements indésirables graves

La nature des événements indésirables n'est pas précisée dans ce rapport intermédiaire.

9.2.4 Données du dernier PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 23 février 2012 au 22 février 2014). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de cette spécialité tel qu'il apparaît dans les études fournies par le laboratoire (Pearl III - PGL09-026, Extension de l'étude Pearl III - PGL09-027 - PREMYA) et dans le RCP modifié du 18/12/2013 (cf annexe).

010 DONNEES DE PRESCRIPTION

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), cette spécialité (boîte de 28 comprimés) a fait l'objet de 20 536 prescriptions. Le nombre de prescriptions est insuffisant pour permettre une analyse qualitative des données.

011 RESUME & DISCUSSION

Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer l'efficacité d'ESMYA prescrit pendant deux périodes successives de 3 mois de traitement à la dose de l'AMM : 5 mg/jour.

Au cours de l'étude ouverte PEARL III, correspondant à 1 période de traitement de 3 mois à la dose de 10 mg/jour, 209 patientes ont été incluses dont 190 ont terminé l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (16,3% des patientes), rhinopharyngites (6,7%), bouffées de chaleur (4,8%), fatigue (4,3%), mastodynies/tension mammaire, nausée, douleurs pelviennes (3,8% chaque). Il n'a pas été signalé d'événement indésirable grave.

Au cours de l'extension de l'étude Pearl III comprenant 3 périodes supplémentaires de traitement de 3 mois à 10 mg/jour, 131 patientes ont été incluses, dont 99 ont terminé l'étude. Les événements indésirables ont été moins fréquents dans cette étude (2^{ème} à 4^{ème} période de traitement par ESMYA) que dans l'étude PEARL III. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (3,1% à 6,5% des patientes selon la période), rhinopharyngites (0,8% à 5,6%), bouffées de chaleur (0,8% à 4,2%), douleurs dorsales (0% à 3,4%), fatigue (0 à 2,8%), nausées (0,8% à 1,5%), douleurs abdominales (0% à 1,5%), alopecie (0% à 1,7%). Deux événements graves (hémorragies utérines) ont été considérés comme liés au traitement.

Au cours de l'étude PEARL III, les modifications anatomopathologiques de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (PAEC) observées par au moins 1 pathologiste/3 concernaient 32,1% des biopsies à l'inclusion, 50,6% après les règles suivant la fin du traitement et 31,6% 12 semaines après la fin du traitement (12 biopsies seulement).

Au cours de l'étude d'extension, ces modifications ont concerné 35,2% des biopsies des patientes de l'étude d'extension à leur inclusion dans l'étude PEARL III, 65,5% des biopsies après la fin de la 4^{ème} période de traitement et 57,9% 2 mois plus tard.

A l'inclusion dans l'étude PEARL III, 1,5% des patientes avaient une épaisseur de l'endomètre >16 mm, 9,1% à la fin du traitement par ESMYA, 6,6% après les règles et aucune 12 semaines après la fin du traitement, pour les patientes n'ayant pas été incluses dans l'étude de suivi. Il n'y a pas eu de diagnostic d'hyperplasie ni d'adénocarcinome sur les biopsies d'endomètre.

En fin de 2^{ème} période de traitement, 4 patientes/120 (3,3%) avaient une épaisseur endométriale >16 mm, 1/107 (0,9%) en fin de 3^{ème} période de traitement, 1/95 (1,1%) en fin de 4^{ème} période de traitement et 2/97 (2,1%) à la visite de suivi, 2 mois plus tard.

Un diagnostic d'hyperplasie n'a pas été confirmé par les deux autres pathologistes, il n'y a pas eu de diagnostic d'adénocarcinome.

Il est précisé dans le RCP d'ESMYA qu'un épaissement de l'endomètre (> 16 mm) peut être observé chez environ 10 à 15 % des patientes traitées. Si cet épaissement de l'endomètre persiste au-delà des 3 mois consécutifs à la fin du traitement et le retour des menstruations, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure des pathologies sous-jacentes.

Au cours de l'étude PEARL III, la plupart des kystes ovariens ont été des kystes folliculaires, vus en majorité à une seule échographie. Après la fin du traitement, la fréquence des kystes était similaire à celle observée à l'inclusion.

Au cours de l'étude d'extension, aucun kyste ovarien n'a été considéré comme cliniquement significatif.

Dans l'étude observationnelle PREMYA (rapport intermédiaire), la durée moyenne de traitement (calculée à partir de la date de prescription) a été de 88,7 jours, 58,8% des patientes ont été traitées pendant 90 jours ou moins et 41,2% pendant plus de 90 jours. Aucune patiente n'a été mentionnée comme ayant reçu une seconde période de traitement. La presque totalité des patientes a été traitée à la posologie de l'AMM : 5 mg/jour. Une intervention chirurgicale après traitement par ESMYA a été effectuée pour 49,7% des 493 patientes pour lesquelles cette information était disponible. Les interventions les plus fréquentes ont été des myomectomies (49,6%) et des hystérectomies (38,9%). Deux adénocarcinomes ont été diagnostiqués à 3 mois de traitement. Au moment du gel des données ces biopsies n'avaient pas été revues par un pathologiste indépendant, comme prévu par le protocole.

Au total, les données de tolérance à la posologie quotidienne de 10 mg/jour ne montrent pas d'augmentation de la fréquence des événements indésirables au cours de périodes supplémentaires de traitement (étude d'extension) par rapport à la première période de traitement (étude PEARL III).

Il faut cependant noter l'importante réduction des effectifs en cours de traitement : 209 patientes ont été incluses dans l'étude PEARL III (1^{ère} période de 3 mois de traitement), dont 190 l'ont

terminé ; 131 patientes ont été incluses dans l'étude d'extension (2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} périodes de traitement de 3 mois) dont 99 l'ont terminé.

012 PROGRAMME D'ETUDES

Une étude observationnelle rétrospective (PGL11-020) est prévue par le Plan de Gestion de Risque mis à jour en septembre 2013, en plus de l'étude PREMYA. Elle a pour objectif d'analyser les pratiques de prescription en Europe. Elle étudiera aussi les deux risques importants identifiés :

- Prise en charge inappropriée (interventions ou traitements) d'un épaississement de l'endomètre. Celui-ci nécessite les investigations usuelles afin d'exclure une pathologie sous-jacente s'il persiste après l'arrêt du traitement et le retour des règles
- Diagnostic inapproprié d'hyperplasie de l'endomètre : confusion entre les modifications anatomopathologiques de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (ou « endomètre non physiologique ou PAEC) et hyperplasie.
- Ainsi que des informations sur d'éventuelles utilisations prolongées au-delà de 3 mois (en l'absence de données de tolérance concernant l'endomètre pour des traitements continus de plus de 3 mois) et les conséquences du traitement par ESMYA sur le traitement chirurgical des fibromes.

Elle a débuté fin 2013 et doit se terminer fin 2015.

013 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

013.1 Stratégie thérapeutique⁵

Aucun traitement médical actuellement des symptômes associés aux myomes n'est capable de faire disparaître les myomes, il découle de ce fait, qu'en cas de myome asymptomatique il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical, qu'en présence de myome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés aux myomes. Néanmoins, les myomes sous muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif.

013.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de donnée permettant de connaître l'intérêt d'un traitement de 3 mois supplémentaires par ESMYA chez les femmes ayant un fibrome symptomatique, éligible à la chirurgie, cette spécialité n'a pas de place dans le cadre d'une seconde période de traitement de 3 mois.

⁵ Recommandations pour la pratique clinique : Actualisation de la prise en charge des myomes – CNGOF – décembre 2011

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

014.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsables de ménométrorragies, de douleurs pelviennes et représentent la première cause d'hystérectomie en France⁵.
- ▶ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ESMYA à la dose de 5 mg n'est pas évaluable en cas d'utilisation au-delà d'une première période de traitement de 3 mois en raison de l'absence de données d'efficacité.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (agonistes de la GnRH).

▶ Intérêt de santé publique :

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes, le plus souvent asymptomatique, dont la prévalence augmente à partir de 30 ans. Leur expression symptomatologique est très variable : la ménorragie, symptôme le plus fréquent, peut être source de gêne personnelle et sociale pour les patientes et la principale conséquence est l'anémie par carence martiale. Le poids sur la santé publique représenté par cette pathologie peut être considéré comme faible, tout comme celui porté par l'indication limitée au traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères chez la femme adulte en âge de procréer.

La prise en charge des fibromes utérins n'est pas une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles et des autres alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ESMYA ni sur la morbidité, ni sur la qualité de vie des patientes traitées. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Au total, il n'est pas attendu d'impact d'ESMYA sur la santé publique dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

En l'absence de données d'efficacité, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA à la dose de 5 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM.

Le service médical rendu par ESMYA 5 mg reste important (B/28) et est important (B/30) à la dose de 5 mg/jour pour une première période de traitement de 3 mois maximum.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription (B/30) et au maintien de l'inscription (B/28) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour une première période de traitement de 3 mois maximum

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription (B/28 et B/30) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prolongation au-delà de 3 mois du traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

014.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La présentation en B/30 est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite (B/28).

La population cible d'ESMYA comprend les femmes ayant un ou des fibromes utérins responsables de symptômes modérés à sévères et devant subir une intervention chirurgicale pour ce ou ces fibromes.

D'après les données du PMSI⁶, en 2012 :

- 16 065 femmes ont été hospitalisées pour hystérectomie totale ou subtotale en raison de la présence d'un fibrome utérin,
- 15 993 ont été hospitalisées pour myomectomie,
- 1 362 ont été hospitalisées pour une embolisation de fibrome utérin,

Un total de 33 420 femmes a donc eu un traitement chirurgical pour fibrome utérin.

La proportion de cette population ayant des symptômes modérés à sévères n'est pas connue.

Dans l'étude PEARL II⁷, la proportion de patientes incluses ayant une anémie modérée à sévère (définies dans le rapport d'étude clinique comme ayant un taux d'hémoglobine $\leq 10,2$ g/dL) était comprise entre 11,0 et 18,9% selon les groupes de traitement.

Si l'on considère que la population incluse dans cette étude est représentative de la population traitée par ESMYA en France, 11,0 à 18,9% des 33 420 femmes ayant eu un traitement chirurgical pour fibrome utérin en 2012, soit 3 680 à 6 320 patientes pouvaient relever d'un traitement préopératoire de leur fibrome en raison de la présence d'une anémie modérée à sévère.

Ce chiffre n'inclut pas les patientes ayant d'autres symptômes liés au volume de leur(s) fibrome(s). Cependant, le nombre de patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical préopératoire limitant le geste chirurgical est difficile à déterminer car il n'existe pas d'étude montrant que la modification de volume de l'utérus ou des fibromes influe sur la technique opératoire ou sur la voie d'abord chirurgicale⁶.

Estimation

La population cible d'ESMYA serait donc comprise entre 3 680 et 6 320 femmes.

⁶ Fernandez H, Chabbert-Buffet N, Koskas M, Nazac A. Epidemiologie du fibrome utérin en France en 2010-2012 dans les établissements de santé – Analyse des données du programme médicalisé des systèmes d'information. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014; 43:616-28.

⁷ A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, double-dummy, active comparator-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of ulipristal acetate versus GnRH agonist (leuprorelin 3.75mg) for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas - PregLem Study Report – 16 September 2010 PGL07-022.

Conditionnement

La présentation en B/30 est adaptée aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Demandes de données

Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu de durée supérieure à 3 mois, la Commission renouvelle sa demande de données complémentaires sur le nombre de périodes de traitement de 3 mois et sur la durée effective de traitement continu des femmes traitées par ESMYA.

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle rétrospective PGL11-020 et des résultats définitifs de l'étude PREMYA.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES RESUME DES CARACTERISTIQUE DU PRODUIT D'ESMYA, 5mg, comprimé

RCP : 23 02 2012	RCP : 23 02 2012, rév. 18 12 2013
<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois (voir rubrique 4.4).</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois. Le traitement doit être commencé au cours de la première semaine d'un cycle menstruel. Il n'existe pas de données disponibles sur un traitement d'une durée supérieure à 3 mois ou sur des cycles répétés de traitement; c'est pourquoi la durée du traitement ne doit pas dépasser 3 mois. En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel. [...]</p>	<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois. Ce traitement de 3 mois peut être répété une fois. Le second traitement doit commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation après la fin du premier cycle de traitement. Les traitements doivent toujours être commencés au cours de la première semaine d'une menstruation. En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, la durée du traitement ne doit pas dépasser deux cycles de traitement de 3 mois. En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel. [...]</p>
<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Grossesse et allaitement. Hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins. Cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein. En raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi à long terme, la durée du traitement ne doit pas dépasser 3 mois (voir rubriques 4.2 et 4.4)</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Traitements concomitants</u> L'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes recevant des substrats de la glycoprotéine P (Pgp), (par ex. dabigatran éxetilate, digoxine)</p>	<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Grossesse et allaitement. Hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins. Cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Traitements concomitants</u> L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés (par ex. érythromycine, jus de pamplemousse, vérapamil) ou puissants (par ex. kétoconazole, ritonavir,</p>

(voir rubrique 4.5).
L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
L'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
[...]
Changements endométriaux
L'ulipristal acétate possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire. Si l'épaississement de l'endomètre persiste encore 3 mois après la fin du traitement et le retour des règles, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure des pathologies sous-jacentes.
Des changements au niveau de l'histologie de l'endomètre peuvent être observés chez les patientes traitées par ulipristal acétate. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement.
Ces changements histologiques sont désignés comme « Changements endométriaux associés au modulateur du récepteur de la progestérone » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC) et ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie endométriale (voir rubriques 4.8 et 5.1).
En l'absence de données sur la sécurité d'emploi lors d'une exposition continue supérieure à 3 mois ou lors de la répétition de périodes de traitement de 3 mois, le risque d'effets indésirables sur l'endomètre est inconnu si le traitement est prolongé; c'est pourquoi la durée du traitement ne doit pas dépasser 3 mois.
[...]

néfazodone, itraconazole, tétracycline, clarithromycine) du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
L'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, rifabutine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, millepertuis, éfavirenz, névirapine, usage à long terme du ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
[...]
Changements endométriaux
L'ulipristal acétate possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire. Si l'épaississement de l'endomètre persiste au-delà de 3 mois après la fin du traitement et le retour des règles, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure des pathologies sous-jacentes.
Des changements au niveau de l'histologie de l'endomètre peuvent être observés chez les patientes traitées par ulipristal acétate. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement.
Ces changements histologiques sont désignés comme « Changements endométriaux associés au modulateur du récepteur de la progestérone » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC) et ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie endométriale (voir rubriques 4.8 et 5.1).
Seulement deux cycles de traitement sont recommandés. Aucun des deux cycles de traitement ne doit durer plus de 3 mois, étant donné que le risque d'effets indésirables sur l'endomètre est inconnu si le traitement est prolongé.
[...].

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :
Contraceptifs hormonaux
L'ulipristal acétate a une structure stéroïdienne et agit en tant que modulateur sélectif du récepteur de la progestérone avec des effets principalement inhibiteurs sur le récepteur de la progestérone. Il est donc probable que les contraceptifs hormonaux et les progestatifs réduisent l'efficacité de l'ulipristal acétate par une action compétitive sur le récepteur de la progestérone. En conséquence, l'utilisation simultanée de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
Inhibiteurs du CYP3A4

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :
Contraceptifs hormonaux
L'ulipristal acétate a une structure stéroïdienne et agit en tant que modulateur sélectif du récepteur de la progestérone avec des effets principalement inhibiteurs sur le récepteur de la progestérone. Il est donc probable que les contraceptifs hormonaux et les progestatifs réduisent l'efficacité de l'ulipristal acétate par une action compétitive sur le récepteur de la progestérone. En conséquence, l'utilisation simultanée de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
Inhibiteurs du CYP3A4

Suite à l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, l'érythromycine propionate (500 mg deux fois par jour pendant 9 jours) à des femmes volontaires en bonne santé, la Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate ont été respectivement multipliées par 1,2 et 2,9; l'ASC du métabolite actif de l'ulipristal acétate a été multipliée par 1,5 tandis que la Cmax du métabolite actif a diminué (facteur de 0,52). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, ritonavir, néfazodone) peut entraîner des changements plus importants des concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate.

Aucune adaptation de la dose n'est considérée nécessaire pour l'administration de l'ulipristal acétate à des patientes recevant simultanément des inhibiteurs légers du CYP3A4. Une utilisation simultanée d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A4

Les patientes recevant simultanément des inducteurs du CYP3A4 peuvent présenter une réduction des concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate. Une utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et de puissants inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectant le pH gastrique

L'administration d'ulipristal acétate (comprimé de 10 mg) en même temps que l'inhibiteur de la pompe à proton ésomeprazole (20 mg par jour pendant 6 jours) a entraîné une baisse d'environ 65 % de la Cmax moyenne, un Tmax retardé (temps médian passant de 0,75 heure à 1,0 heure) et une ASC moyenne 13 % plus élevée. Un effet cliniquement pertinent des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'est pas attendu dans le cadre d'une administration quotidienne de comprimés d'ulipristal acétate.

Effets possibles de l'ulipristal acétate sur d'autres médicaments :

Contraceptifs hormonaux

L'ulipristal acétate peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux (progestatifs seuls, dispositifs libérant un progestatif ou contraceptifs oraux combinés) ainsi que des progestatifs administrés dans d'autres indications. En conséquence, l'utilisation concomitante de médicaments contenant des

Suite à l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, l'érythromycine propionate (500 mg deux fois par jour pendant 9 jours) à des femmes volontaires en bonne santé, la Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate ont été respectivement multipliées par 1,2 et 2,9; l'ASC du métabolite actif de l'ulipristal acétate a été multipliée par 1,5 tandis que la Cmax du métabolite actif a diminué (facteur de 0,52).

Suite à l'administration de l'inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 7 jours) à des femmes volontaires en bonne santé, la Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate ont été respectivement multipliées par 2 et 5,9 ; l'ASC du métabolite actif de l'ulipristal acétate a pour sa part été multipliée par 2,4 tandis que la Cmax du métabolite actif a diminué (facteur de 0,53).

Aucune adaptation de la dose n'est considérée nécessaire pour l'administration de l'ulipristal acétate à des patientes recevant simultanément des inhibiteurs légers du CYP3A4. Une utilisation simultanée d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine (300 mg deux fois par jour pendant 9 jours), à des femmes volontaires saines, a entraîné une diminution significative de la Cmax ainsi que de l'ASC de l'ulipristal acétate et de son métabolite actif d'au moins 90 %, avec une demi-vie 2,2 fois plus courte, ce qui correspond à une réduction de l'exposition à l'ulipristal acétate de près d'un facteur 10. Une utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex. rifampicine, rifabutine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, millepertuis, efavirenz, névirapine, usage à long terme du ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectant le pH gastrique

L'administration d'ulipristal acétate (comprimé de 10 mg) en même temps que l'inhibiteur de la pompe à proton ésomeprazole (20 mg par jour pendant 6 jours) a entraîné une baisse d'environ 65 % de la Cmax moyenne, un Tmax retardé (temps médian passant de 0,75 heure à 1,0 heure) et une ASC moyenne 13 % plus élevée. Un effet cliniquement pertinent des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'est pas attendu dans le cadre d'une administration quotidienne de comprimés d'ulipristal acétate.

Effets possibles de l'ulipristal acétate sur d'autres médicaments :

Contraceptifs hormonaux

L'ulipristal acétate peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux

<p>(progestatifs seuls, dispositifs libérant un progestatif ou contraceptifs oraux combinés) ainsi que des progestatifs administrés dans d'autres indications. En conséquence, l'utilisation concomitante de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.</p> <p><i>Substrats de la PgP</i></p> <p>Les résultats d'études in vitro indiquent que l'ulipristal acétate peut être un inhibiteur de la PgP à des concentrations cliniquement pertinentes dans la paroi gastrointestinale pendant l'absorption. L'administration simultanée de l'ulipristal acétate et d'un substrat de la PgP n'a pas été étudiée et une interaction ne peut pas être exclue. Les résultats in vivo montrent que l'ulipristal acétate (prise unique d'un comprimé de 10 mg) administré 1,5 heure avant le substrat de la PgP, la fexofénadine (60 mg), n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la fexofénadine. Il est donc recommandé de laisser un intervalle d'au moins 1,5 heure entre l'administration de l'ulipristal acétate et celle des substrats de la PgP (par ex. dabigatran étilixilate, digoxine, fexofénadine).</p>	<p>progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.</p> <p><i>Substrats de la PgP</i></p> <p>Les résultats d'études in vitro indiquent que l'ulipristal acétate peut être un inhibiteur de la PgP à des concentrations cliniquement pertinentes dans la paroi gastrointestinale pendant l'absorption. C'est pourquoi l'utilisation simultanée de l'ulipristal acétate peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments concomitants qui sont des substrats de la PgP. En l'absence de données cliniques, l'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et de substrats de la PgP (par ex. dabigatran étilixilate, digoxine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ulipristal acétate dans le lait (pour les détails, voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel humain et un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut pas être exclu. L'ulipristal acétate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p>	<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ulipristal acétate dans le lait (pour les détails, voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel humain et un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut pas être exclu. L'ulipristal acétate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité d'emploi</p> <p>La sécurité d'emploi de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 602 femmes souffrant de fibromes utérins, traitées avec 5 mg ou 10 mg d'ulipristal acétate au cours des études de phase III. L'évènement le plus fréquemment observé dans les essais cliniques était l'aménorrhée (80,8 %), qui est considérée comme un résultat souhaitable pour les patientes (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable le plus fréquent était les bouffées de chaleur. La grande majorité des effets indésirables était d'intensité légère ou modérée (93,6 %),</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité d'emploi</p> <p>La sécurité d'emploi de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 393 femmes souffrant de fibromes utérins, traitées avec 5 mg ou 10 mg d'ulipristal acétate au cours des études de phase III. L'évènement le plus fréquemment observé dans les essais cliniques était l'aménorrhée (82,2 %), qui est considérée comme un résultat souhaitable pour les patientes (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable le plus fréquent était les bouffées de chaleur. La grande majorité des effets indésirables était d'intensité légère ou modérée (94,9 %),</p>

n'aboutissait pas à l'arrêt du médicament (99,3 %) et disparaissait spontanément.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de deux études de phase III chez des patientes souffrant de fibromes utérins et traitées pendant 3 mois. Les effets indésirables listés ci-après sont classés en fonction des fréquences et par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables		
	Très fréquent	fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Troubles émotionnels	Anxiété
Affections du système nerveux		Céphalées*	Sensations vertigineuses
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Dyspepsie Bouche sèche Flatulences Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Hyperhidrose	Lésions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculo-squelettiques	Douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Hémorragies utérines* Kyste ovarien*	Métrorragies Kyste ovarien rompu Écoulements génitaux

n'aboutissait pas à l'arrêt du médicament (99,5 %) et disparaissait spontanément. La sécurité de deux cycles de traitements intermittents (chacun limité à une durée de 3 mois) a été évaluée chez 131 femmes souffrant de fibromes utérins traitées avec 10 mg d'ulipristal acétate dans une étude de phase III et a démontré un profil de sécurité analogue à celui observé pendant un seul cycle de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de trois études de phase III chez des patientes souffrant de fibromes utérins et traitées pendant 3 mois. Les effets indésirables listés ci-après sont classés en fonction des fréquences et par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables		
	Très fréquent	fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques			Anxiété Troubles émotionnels
Affections du système nerveux		Céphalées*	Sensations vertigineuses
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Dyspepsie Bouche sèche Flatulences Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Hyperhidrose	Alopécie** Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculo-squelettiques	Douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Hémorragies utérines* Bouffées de	Métrorragies Kyste ovarien rompu Écoulements génitaux

sein	Bouffées de chaleur*	Sensibilité / douleur des seins Douleurs pelviennes Œdème Fatigue	Gonflement des seins Gêne au niveau des seins Asthénie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Investigations	Augmentation du cholestérol sanguin	Augmentation des triglycérides sanguins Prise de poids	

* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

Description d'effets indésirables sélectionnés
Épaississement de l'endomètre
Chez 10 à 15 % des patientes, un épaississement de l'endomètre (> 16 mm par ultrasons ou IRM à la fin du traitement) a été observé avec l'ulipristal acétate; cet effet s'inverse lorsque le traitement s'arrête et le cycle menstruel redémarre. En outre, on a observé des changements réversibles de l'endomètre désignés comme PAEC et diffèrent de l'hyperplasie endométriale. Si, suite à une hystérectomie ou une biopsie endométriale, des prélèvements sont envoyés pour une analyse histologique, le pathologiste doit être informé du fait que la patiente a pris de l'ulipristal acétate (voir rubriques 4.4 et 5.1).
Bouffées de chaleur
Des bouffées de chaleur ont été rapportées par 12,7 % des patientes mais les fréquences varient selon les essais. Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, la fréquence était de 24 % (10,5 % modérés ou sévères) pour les patientes sous ulipristal acétate et de 60,4 % (39,6 % modérés ou sévères) pour celles sous leuproréline. Dans l'étude contrôlée contre placebo, la fréquence des bouffées de chaleur était de 1,0 % avec l'ulipristal acétate et de 0 % avec le placebo.
Céphalées
Des céphalées d'une intensité légère ou modérée ont été rapportées chez 6,4 % des patientes.
Kyste ovarien
Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés pendant et après le traitement chez 1,5 % des patientes et, dans la plupart des cas, ont disparu spontanément en quelques semaines.
Hémorragie utérine
Les patientes avec des saignements menstruels abondants dus à des fibromes

sein			chaleur* Douleurs pelviennes Kyste ovarien* Sensibilité / douleur des seins	Gonflement des seins Gêne au niveau des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Fatigue	Asthénie
Investigations	Augmentation du cholestérol sanguin	Augmentation des triglycérides sanguins Prise de poids		

* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

** Le terme « perte de cheveux légère » a été codé en « alopecie »

Description d'effets indésirables sélectionnés
Épaississement de l'endomètre
Chez 10 à 15 % des patientes, un épaississement de l'endomètre (> 16 mm par ultrasons ou IRM à la fin du traitement) a été observé avec l'ulipristal acétate; cet effet s'inverse lorsque le traitement s'arrête et le cycle menstruel redémarre. En outre, on a observé des changements réversibles de l'endomètre désignés comme PAEC et diffèrent de l'hyperplasie endométriale. Si, suite à une hystérectomie ou une biopsie endométriale, des prélèvements sont envoyés pour une analyse histologique, le pathologiste doit être informé du fait que la patiente a pris de l'ulipristal acétate (voir rubriques 4.4 et 5.1).
Bouffées de chaleur
Des bouffées de chaleur ont été rapportées par 9,8 % des patientes mais les fréquences varient selon les essais. Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, la fréquence était de 24 % (10,5 % modérés ou sévères) pour les patientes sous ulipristal acétate et de 60,4 % (39,6 % modérés ou sévères) pour celles sous leuproréline. Dans l'étude contrôlée contre placebo, la fréquence des bouffées de chaleur était de 1,0 % avec l'ulipristal acétate et de 0 % avec le placebo. Dans l'essai clinique en ouvert de phase III, la fréquence était de 4,3% pour l'ulipristal acétate.
Céphalées
Des céphalées d'une intensité légère ou modérée ont été rapportées chez 6,8 % des patientes.
Kyste ovarien
Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés pendant et après le traitement chez 1,2 % des patientes et, dans la plupart des cas, ont disparu spontanément en quelques semaines.

utérins risquent des saignements excessifs qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Quelques cas ont été rapportés au cours du traitement par ulipristal acétate ou dans les 2 à 3 mois consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée. Code ATC : non encore attribué.

L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques.

[...]

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de doses fixes de 5 mg et 10 mg d'ulipristal acétate, une fois par jour, a été évaluée dans deux études de phase III, de 13 semaines, randomisées, en double aveugle, incluant des patientes avec des saignements menstruels très abondants associés à des fibromes utérins. L'étude 1 était en double aveugle et contrôlée versus placebo. Les patientes de cette étude devaient être anémiques lors de leur admission dans l'étude (Hb < 10,2 g/dl) et toutes les patientes étaient appelées à recevoir 80 mg de fer (Fe2+) par voie orale, en plus du produit testé. L'étude 2 était versus un comparateur actif, la leuproréline 3,75 mg, administré une fois par mois par injection intramusculaire. Dans l'étude 2, une méthode avec double placebo a été utilisée pour évaluer de manière aveugle les deux traitements. Dans les deux études, la perte de sang menstruel a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation des saignements PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart). On estime qu'un score PBAC > 100 dans les 8 premiers jours des règles représente une perte excessive de sang menstruel.

Dans l'étude 1, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de l'ulipristal acétate en ce qui concerne la diminution de la perte de sang

Hémorragie utérine

Les patientes avec des saignements menstruels abondants dus à des fibromes utérins risquent des saignements excessifs qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Quelques cas ont été rapportés au cours du traitement par ulipristal acétate ou dans les 2 à 3 mois consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs des récepteurs de la progestérone. Code ATC : G03XB02.

L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques.

[...]

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de doses fixes de 5 mg et 10 mg d'ulipristal acétate, une fois par jour, a été évaluée dans deux études de phase III, de 13 semaines, randomisées, en double aveugle, incluant des patientes avec des saignements menstruels très abondants associés à des fibromes utérins. L'étude 1 était en double aveugle et contrôlée versus placebo. Les patientes de cette étude devaient être anémiques lors de leur admission dans l'étude (Hb < 10,2 g/dl) et toutes les patientes étaient appelées à recevoir 80 mg de fer (Fe2+) par voie orale, en plus du produit testé. L'étude 2 était versus un comparateur actif, la leuproréline 3,75 mg, administré une fois par mois par injection intramusculaire. Dans l'étude 2, une méthode avec double placebo a été utilisée pour évaluer de manière aveugle les deux traitements. Dans les deux études, la perte de sang menstruel a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation des saignements PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart). On estime qu'un score PBAC > 100 dans les 8 premiers jours des règles représente une perte excessive de sang menstruel.

Dans l'étude 1, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de l'ulipristal acétate en ce qui concerne la diminution de la perte de sang

menstruel chez les patientes traitées par rapport à celles sous placebo (voir Tableau 1 ci-dessous), ce qui s'est traduit par une correction plus rapide et plus efficace de l'anémie qu'avec le fer seul. De même, les patientes traitées par ulipristal acétate présentaient une diminution plus importante de la taille du myome, évaluée par IRM.

Dans l'étude 2, la diminution de la perte de sang menstruel était comparable chez les patientes traitées par ulipristal acétate et par agoniste de la GnRH (leuproréline). La plupart des patientes traitées par ulipristal acétate ont arrêté de saigner au cours de la première semaine du traitement (aménorrhée).

La taille des trois plus grands myomes a été évaluée par ultrasons à la fin du traitement (semaine 13) et pendant encore 25 semaines sans traitement pour les patientes n'ayant pas subi d'hystérectomie ou de myomectomie. La diminution de la taille du myome s'est généralement maintenue pendant cette période de suivi chez les patientes préalablement traitées par ulipristal acétate alors qu'une reprise de la croissance a été observée chez les patientes traitées par leuproréline.

Tableau 1 : Résultats obtenus sur les critères primaires et sur une partie des critères secondaires d'efficacité dans les études de Phase III

Paramètre	Étude 1				Étude 2			
	Placebo N = 48	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 95	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 94	Leuproréline 3,75 mg/ mois N = 93	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 95	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 95
Saignements menstruels								
Score PBAC médian avant traitement	376	386	330	297	286	271	286	271
Changement médian à la semaine 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268	-268	-268
Patientes en aménorrhée à la semaine 13	3 (6,3%)	69 (73,4%) ¹	76 (81,7%) ²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Patientes dont les saignements menstruels se sont normalisés (score PBAC	9 (18,8%)	86 (91,5%) ¹	86 (92,5%) ¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)

menstruel chez les patientes traitées par rapport à celles sous placebo (voir Tableau 1 ci-dessous), ce qui s'est traduit par une correction plus rapide et plus efficace de l'anémie qu'avec le fer seul. De même, les patientes traitées par ulipristal acétate présentaient une diminution plus importante de la taille du myome, évaluée par IRM.

Dans l'étude 2, la diminution de la perte de sang menstruel était comparable chez les patientes traitées par ulipristal acétate et par agoniste de la GnRH (leuproréline). La plupart des patientes traitées par ulipristal acétate ont arrêté de saigner au cours de la première semaine du traitement (aménorrhée).

La taille des trois plus grands myomes a été évaluée par ultrasons à la fin du traitement (semaine 13) et pendant encore 25 semaines sans traitement pour les patientes n'ayant pas subi d'hystérectomie ou de myomectomie. La diminution de la taille du myome s'est généralement maintenue pendant cette période de suivi chez les patientes préalablement traitées par ulipristal acétate alors qu'une reprise de la croissance a été observée chez les patientes traitées par leuproréline.

Tableau 1 : Résultats obtenus sur les critères primaires et sur une partie des critères secondaires d'efficacité dans les études de Phase III

Paramètre	Étude 1				Étude 2			
	Placebo N = 48	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 95	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 94	Leuproréline 3,75 mg/ mois N = 93	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 95	Ulipristal acétate 5 mg/jour N = 93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N = 95
Saignements menstruels								
Score PBAC médian avant traitement	376	386	330	297	286	271	286	271
Changement médian à la semaine 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268	-268	-268
Patientes en aménorrhée à la semaine 13	3 (6,3%)	69 (73,4%) ¹	76 (81,7%) ²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Patientes dont les saignements menstruels se sont normalisés (score PBAC	9 (18,8%)	86 (91,5%) ¹	86 (92,5%) ¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)

< 75) en semaine 13						
Changement médian du volume du myome à la semaine 13 ^a (par rapport à la valeur de base)	+3,0 %	-21,2 % ³	-12,3 % ⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Dans l'étude 1, le changement du volume total du myome, par rapport à la valeur de base, a été mesuré par IRM. Dans l'étude 2, le changement du volume des trois plus grands myomes a été mesuré par ultrasons. Les valeurs « en gras » dans les cases ombragées indiquent qu'il y a une différence significative dans les comparaisons entre l'acétate d'ulipristal et le contrôle. Celles-ci étaient toujours en faveur de l'ulipristal acétate.

Valeurs p : ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esmya dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

< 75) en semaine 13						
Changement médian du volume du myome à la semaine 13 ^a (par rapport à la valeur de base)	+3,0 %	-21,2 % ³	-12,3 % ⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Dans l'étude 1, le changement du volume total du myome, par rapport à la valeur de base, a été mesuré par IRM. Dans l'étude 2, le changement du volume des trois plus grands myomes a été mesuré par ultrasons. Les valeurs « en gras » dans les cases ombragées indiquent qu'il y a une différence significative dans les comparaisons entre l'acétate d'ulipristal et le contrôle. Celles-ci étaient toujours en faveur de l'ulipristal acétate.

Valeurs p : ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Dans une étude clinique de phase III réalisée chez 131 femmes souffrants de fibromes utérins et recevant deux cycles de traitement de 3 mois par intermittence de 10 mg d'ulipristal acétate, l'aménorrhée a été atteinte à la fin du premier cycle de traitement chez 79,5 % des patientes. Le second cycle de traitement a fourni des résultats comparables (88,5 % des patientes). La réduction du volume du myome (moyenne [médiane] à partir de la sélection) observée pendant le premier cycle de traitement (-41,9 % [-49,9 %]) a été maintenue pendant le deuxième cycle de traitement (-43,7 % [-63,2 %]). Étant donné les résultats des études 1 et 2, on s'attend à ce que, comme pour la dose de 10 mg, l'efficacité de la dose 5 mg observée lors du premier cycle de traitement soit maintenue lors du deuxième cycle de traitement. Bien que le nombre de patientes qui ont achevé les quatre cycles de traitement de 3 mois soit limité, à savoir 99 patientes, les données de sécurité sont suffisantes pour permettre un cycle supplémentaire de traitement de 3 mois, dans une situation pré-opératoire.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esmya dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Distribution

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Distribution

<p>L'ulipristal acétate est en grande partie (>98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, à l'alpha-1-glycoprotéine acide et aux lipoprotéines de haute et de basse densité.</p> <p>[...]</p>	<p>L'ulipristal acétate est en grande partie (>98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, à l'alpha-1-glycoprotéine acide et aux lipoprotéines de haute et de basse densité.</p> <p>L'ulipristal acétate et son métabolite actif mono-N-déméthylé sont excrétés dans le lait maternel selon un rapport moyen ASCT lait/plasma de $0,74 \pm 0,32$ pour l'ulipristal acétate.</p> <p>[...]</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les femmes.</p> <p>La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées à son mécanisme d'action sur les récepteurs de la progestérone (et à des concentrations plus élevées, sur les récepteurs des glucocorticoïdes), une activité antiprogesterone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques. Dans une étude de 39 semaines sur des singes cynomolgus, des changements histologiques ressemblant aux PAEC ont été observés à de faibles doses.</p> <p>En raison de son mécanisme d'action, l'ulipristal acétate a un effet embryolétal sur le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg), les cobayes et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun potentiel tératogène n'a été observé.</p> <p>Des études sur la reproduction, réalisées sur le rat, à des doses dont l'exposition était du même ordre que la dose utilisée chez l'homme, n'ont révélé aucun trouble de la fécondité dû à l'ulipristal acétate chez les animaux traités ou chez les jeunes des femelles traitées.</p> <p>Les études de carcinogénicité avec l'ulipristal acétate n'ont pas été effectuées.</p>	<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les femmes.</p> <p>La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées à son mécanisme d'action sur les récepteurs de la progestérone (et à des concentrations plus élevées, sur les récepteurs des glucocorticoïdes), une activité antiprogesterone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques. Dans une étude de 39 semaines sur des singes cynomolgus, des changements histologiques ressemblant aux PAEC ont été observés à de faibles doses.</p> <p>En raison de son mécanisme d'action, l'ulipristal acétate a un effet embryolétal sur le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg), les cobayes et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun potentiel tératogène n'a été observé.</p> <p>Des études sur la reproduction, réalisées sur le rat, à des doses dont l'exposition était du même ordre que la dose utilisée chez l'homme, n'ont révélé aucun trouble de la fécondité dû à l'ulipristal acétate chez les animaux traités ou chez les jeunes des femelles traitées.</p> <p>Les études de carcinogénicité (chez le rat et la souris) ont démontré que l'ulipristal acétate n'était pas carcinogène.</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>2 ans.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC-Aluminium)</p> <p>Plaquettes de 28 comprimés.</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquettes thermoformées en alu/PVC/PE/PVDC ou en alu/PVC/PVDC.</p> <p>Boîtes de 28, 30 et 84 comprimés.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PregLem France SAS. 32, route de l'Eglise F-74140 Massongy France</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Hongrie</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p>	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/12/750/001 EU/1/12/750/002 EU/1/12/750/003 EU/1/12/750/004 EU/1/12/750/005</p>
<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : JJ mois AAAA</p>	<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 23 février 2012</p>



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

ESMYA 5 mg, comprimé
B/28(CIP : 222 578-9)

Laboratoires GEDEON RICHTER FRANCE

Ulipristal acétate

Code ATC (année 2011) : non encore attribué

Liste I

Conditions particulières de prescription et de délivrance : prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie-obstétrique

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 23 février 2012 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ulipristal acétate

1.2. Indication(s)

« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois »

1.3. Posologie

« Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois.

Le traitement doit être commencé au cours de la première semaine d'un cycle menstruel.

Il n'existe pas de données disponibles sur un traitement d'une durée supérieure à 3 mois ou sur des cycles répétés de traitement; c'est pourquoi la durée du traitement ne doit pas dépasser 3 mois.

En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel.

Population particulière

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ulipristal acétate dans la population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité de l'ulipristal acétate n'ont été établies que chez les femmes de 18 ans et plus. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

Non encore attribué

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

Néant.

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Spécialité (DCI) Voie d'administration	SMR ASMR	Indication
ENANTONE L.P. 3,75 mg (leuproréline) S.C. ou I.M	Inscription dans l'extension d'indication traitement préopératoire des fibromes utérins, 1999 : - SMR important - ASMR III, dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire (myomectomies endoscopiques). Renouvellement d'inscription, 2002 - SMR important	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.
DECAPEPTYL L.P. 3 mg (triptoréline) I.M	Inscription dans l'extension d'indication traitement préopératoire des fibromes utérins, 2000 : - SMR important - ASMR III, dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire (myomectomies endoscopiques). Renouvellement d'inscription, 2011 - SMR important	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) S.C. ou I.M	Inscription, 2002 : - SMR important - Pas d'ASMR par rapport aux médicaments de comparaison.	

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études cliniques comparatives : une étude versus placebo (PGL07-021) et une étude versus agoniste de la GnRH (PGL07-022).

3.1. Efficacité

Etude PGL07-021

Objectifs principaux :

Démontrer l'efficacité de deux doses (5 et 10 mg) de la spécialité ESMYA :

- sur la réduction des saignements excessifs en cas de fibrome utérin, avant intervention chirurgicale. Les saignements excessifs étaient définis par un score PBAC¹>100 (cf grille illustrée à remplir par les patientes en annexe)
- sur la réduction du volume des fibromes.

Parmi les objectifs secondaires

- démontrer l'efficacité de la spécialité ESMYA sur la correction de l'anémie consécutive aux saignements.

Méthode :

Etude randomisée en 3 groupes parallèles (randomisation 2/2/1) et en double aveugle comparant deux dosages d'ESMYA à un placebo.

Critères de jugement principaux :

- proportion de patientes ayant un score < 75 en fin de traitement avec l'échelle d'évaluation PBAC.
- modification du volume total des myomes mesuré en IRM entre le début et la fin de l'étude

Parmi les critères de jugement secondaires

- modification par rapport à l'inclusion des taux d'hémoglobine et de ferritine et de l'hématocrite.

L'efficacité d'ESMYA n'était considérée comme démontrée que s'il y avait une différence significative par rapport au placebo pour les 2 critères de jugement principaux, pour au moins un des deux groupes de traitement.

Principaux critères d'inclusion :

- femmes non ménopausées âgées de 18 à 50 ans
- ayant un score des saignements (PBAC) > 100 de J1 à J8 des règles précédant la visite d'inclusion
- ayant une anémie liée à la présence d'un fibrome définie par un taux d'hémoglobine $\leq 10,2$ g/dL sans macrocytose (volume corpusculaire moyen ≤ 104 fL)
- ayant un utérus myomateux d'un volume ≤ 16 semaines de grossesse
- ayant au moins un myome de diamètre ≥ 3 cm et aucun myome de diamètre >10 cm
- éligibles pour un des traitements chirurgicaux suivants : hystérectomie myomectomie, embolisation de l'artère utérine ou résection de l'endomètre au cours des 14 semaines suivant la visite d'inclusion.

Principaux critères de non inclusion :

- antécédents de chirurgie de l'utérus (en dehors de la césarienne et conisation du col utérin)
- taux d'hémoglobine < 6 g/dL ou tout état nécessitant une transfusion

1 Pictorial Bleeding Assessment Chart

Traitements :

- traitement étudié :
ESMYA 5 mg/j pendant 12 ou 13 semaines
ESMYA 10 mg/j pendant 12 ou 13 semaines
- traitement associé :
Toutes les patientes recevaient 80 mg/j de fer pendant 13 semaines.

Résultats :

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 1*

Tableau 1 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

	Placebo n=48	ESMYA 5 mg n=95	ESMYA 10 mg n=98
Age moyen (ans)	41,6 ± 5,6*	41,2 ± 5,9*	42 ± 5,5*
Poids moyen (kg)	64,7 ± 12,5*	70,1 ± 13,6*	67,1 ± 10,3*
IMC moyen (kg/m ²)	24,6 ± 4,4*	25,9 ± 4,6*	25,0 ± 3,9*
Score PBAC médian (J1 à J8) †	376 (119 - 1284)	366 (118 - 1645)	325 (102 - 1570)
Volume total moyen des myomes (cm ³)	136,0 ± 191,4* (n=45)	142,5 ± 133,3* (n=89)	134,3 ± 151,0* (n=82)

* : écart-type ; † : population en ITT, cf tableau 2)

Les principaux résultats d'efficacité figurent dans les *tableaux 2 et 3*.

Tableau 2 : efficacité, critères de jugement principaux, population en ITT modifiée*

Critère de jugement	Placebo n=48	ESMYA 5 mg n=95	ESMYA 10 mg n=94
Score PBAC <75, à S13 (% de patientes) † Différence vs placebo	18,8	91,5 72,7 [55,1 ; 83,2] p< 0,001‡	92,5 73,7 [56,2 ; 84,0] p< 0,001‡
% de changement du volume total des myomes - médiane - différence vs placebo	3	- 21,2 -22,6 [-36,1 ; -8,2] p< 0,002§	-12,3 -18,2 [-33,0 ; -5,2] p< 0,006§

* : patientes ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et ayant un résultat pour au moins un des critères de jugement ; † : calculé à partir des dernières valeurs observées ; ‡ : test de Cochran Mantel Haenszel avec correction de Bonferroni ; § : test de Van Elteren avec correction de Bonferroni ;

Tableau 3 : résultats d'efficacité, critères de jugement secondaires, ITT modifiée

Critère de jugement	Placebo n=48	ESMYA 5 mg n=95	ESMYA 10 mg n=94
Hb (g/dL) : modification moyenne à S13	3,1 ± 0,20	4,1 ± 0,15	4,1 ± 0,15
Hct (%) : modification moyenne à S13	7,4 ± 0,60	10,0 ± 0,45	10,0 ± 0,45
Ferritine (µg/L) : modification moyenne à S13	21,4 ± 3,50	21,1 ± 2,60	26,4 ± 2,60

Hb : hémoglobininémie ; Hct : hématocrite ;

A noter que le pourcentage de modification du volume total des myomes était disponible pour 45 patientes dans le groupe placebo, 85 dans le groupe ESMYA 5 mg et 80 dans le groupe ESMYA 10 mg.

Etude PGL07-022

Objectif principal d'efficacité :

- Démontrer la non infériorité d'ESMYA par rapport à un agoniste de la GnRH (leuproréline administrée par voie intramusculaire) pour réduire les saignements excessifs liés à un fibrome utérin, avant traitement chirurgical.

Objectifs secondaires :

- Evaluer l'amélioration des symptômes liés aux fibromes : impact sur la qualité de vie, sur la douleur,
- Evaluer l'efficacité d'ESMYA pour diminuer le volume utérin et le volume total des 3 fibromes les plus volumineux.

Objectif principal de tolérance

- Démontrer la meilleure tolérance d'ESMYA par rapport à la leuproréline sur les symptômes de castration : bouffées de chaleur et taux d'estradiol.

Méthode :

Etude randomisée en 3 groupes parallèles (randomisation 1/1/1) en double aveugle avec double placebo comparant deux dosages d'ESMYA à la leuproréline administrée par voie intramusculaire.

Critère de jugement principal :

- proportion de patientes ayant un score < 75 en fin de traitement avec l'échelle d'évaluation PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart).

Parmi les critères de jugement secondaires :

- modification en fin de traitement (S13) du volume utérin et du volume total des 3 myomes les plus volumineux, mesurés en échographie,
- modification à la semaine 13 des symptômes liés aux myomes utérins et du score de qualité de vie UFS-QOL.
- Modification du score PBAC à S5, S9 et S13
- Modification de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la ferritine à S5, S9 et S13.

Critères principaux de tolérance :

- Taux sérique d'estradiol à la semaine 13
- Pourcentage de patientes ayant des bouffées de chaleur d'intensité modérée ou sévère pendant le traitement.

Principaux critères d'inclusion :

- femmes non ménopausées âgées de 18 à 50 ans
- ayant un score des saignements (PBAC) > 100 de J1 à J8 des règles précédant la visite d'inclusion
- ayant un utérus myomateux d'un volume \leq 16 semaines de grossesse
- ayant au moins un myome de diamètre \geq 3cm et aucun myome de diamètre >10 cm
- éligibles pour un des traitements chirurgicaux suivants : hystérectomie myomectomie, embolisation de l'artère utérine ou résection de l'endomètre au cours des 14 semaines suivant la visite d'inclusion.

Principaux critères de non inclusion :

- antécédents de chirurgie de l'utérus (en dehors de la césarienne et conisation du col utérin)
- taux d'hémoglobine < 6 g/dL ou tout état nécessitant une transfusion

Traitements :

- ESMYA 5 mg/j pendant 12 ou 13 semaines
- ESMYA 10 mg/j pendant 12 ou 13 semaines
- leuproréline 3,75 mg, 1 injection intramusculaire en début d'étude, et aux semaines 5 et 9.

Statistiques :

Une marge de non infériorité de 20% a été choisie pour le critère principal d'efficacité. Chaque groupe de traitement a été testé séparément par rapport au traitement de référence. La non infériorité était considérée comme acquise si elle concernait au moins 1 des 2 groupes testés.

Résultats :

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

	ESMYA 5 mg n=97	ESMYA 10 mg n=103	Leuprorelina 3,75 mg n=101
Age moyen (ans)	40,1 ± 6,2*	40,7 ± 6,3*	40,3 ± 6,2*
Poids moyen (kg)	68,3 ± 12,3*	68,8 ± 12,7*	67,9 ± 12,2*
IMC moyen (kg/m ²)	25,4 ± 4,1*	26,2 ± 4,7*	24,9 ± 4,1*
Score PBAC médian (J1 à J8) †	275 (109 - 1960)	271 (120 – 1809)	288 (102 – 2104)
Volume moyen des 3 myomes les plus volumineux (cm ³) †	126 ± 139,0*	93,9 ± 103,5*	101,7 ± 100,0*

* : écart-type ; ND : non disponible ; † : population en PP, cf tableau 4)

Les principaux résultats d'efficacité figurent dans les *tableaux 5 et 6*

Tableau 5 : résultats d'efficacité, critère de jugement principal, population en PP*

Critère de jugement	ESMYA 5 mg n=93	ESMYA 10 mg n=95	Leuprorelina 3,75 mg n=101
Score PBAC <75, à S13 (% de patientes) †	90,3	97,9	89,1
Différence vs leuprorelina	1,2	8,8	
Borne inférieure de l'IC à 95% ‡	- 9,3	0,4	

* : patientes ayant reçu au moins 80% du traitement et sans déviation majeure au protocole ; † : calculé à partir des dernières valeurs observées ; ‡ : méthode du score de Newcombe-Wilson avec correction de Bonferroni ;

Tableau 6 : résultats d'efficacité, critères de jugement secondaires, population en PP.

Critère de jugement	ESMYA 5 mg n=93	ESMYA 10 mg n=95	Leuprorelina 3,75 mg - n=93
% moyen de changement du volume utérin à S13	- 1,27 ± 123,8*	- 13,03 ± 50,3*	- 39,0 ± 38,6*
% moyen de changement du volume total des 3 myomes les plus volumineux à S13	- 33,3 ± 56,6*	- 53,3 ± 33,9*	- 39,6 ± 92,9*
Score PBAC : modification médiane			
- à S5	-23,0	-31,0	33,0
- à S9†	-278,0	-267,0	-269,0
- à S13‡	-268,0	-268,0	-273,5
Hb (g/dL) : modification moyenne à			
- à S5‡	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,1
- à S9‡	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1
- à S13‡	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Hct (%) : modification moyenne à			
- à S5‡	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3
- à S9‡	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,6 ± 0,3
- à S13‡	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,3
Ferritine (µg/L) : modification moyenne à			
- à S5‡	-2,2 ± 1,6	-1,2 ± 1,6	- 0,9 ± 1,6
- à S9‡	0,9 ± 2,0	2,6 ± 2,0	1,1 ± 2,0
- à S13‡	2,2 ± 2,2	8,1 ± 2,2¶	2,7 ± 2,2¶
Modification en fin de traitement du score UFS-QOL à S13 †	(n=56)	(n=67)	(n=50)
- sévérité des symptômes	-28,2 ± 3,2	- 33, 8 ± 3,0	-27,2 ± 3,4
- score total	20,3 ± 3,3	23,4 ± 3,2	17,8 ± 3,4

* : écart type ; UFS-QOL : Uterine Fibroid Symptom and health related quality of life score – le score augmente avec la sévérité des symptômes ; † : calculé à partir des dernières valeurs observées ; ‡ : méthode des moindres carrés ; Hb : hémoglobine ; Hct : hématocrite ;

Il est précisé dans l'EPAR d'ESMYA² que le questionnaire UFS-QOL a été administré dans 6 des 7 pays où a été réalisée l'étude.

3.2. Tolérance

Etude PGL07-021

Les événements indésirables survenus à partir du début du traitement jusqu'à la semaine 17 (soit 4 semaines après la fin du traitement) ont été pris en compte.

Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant l'étude figurent dans le tableau 7.

Tableau 7 : événements indésirables survenus pendant l'étude*

Evénements indésirables (% de patientes concernées)	Placebo n=48	ESMYA 5 mg n=95	ESMYA 10 mg n=98
Au moins 1 EI	45,8%	49,5%	53,1%
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2,1%	1,1%	1,0%
Evénements indésirables les plus fréquents (% de patients concernés)			
Céphalées	4,2%	4,2%	10,2%
Mastodynies / tension mammaire	0%	2,1%	6,1%
Dysménorrhée	4,2%	0%	0%
Douleurs abdominales	4,2%	2,1%	3,1%
Hypothyroïdie†	0%	2,1%	4,1%

* : population étudiée pour la tolérance : patientes ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ; † : il est précisé dans le rapport d'étude clinique que la plupart des patientes concernées avaient une affection thyroïdienne ou un dosage de TSH en dehors des limites de la normale à l'inclusion.

Aucun événement grave n'a été considéré comme lié au médicament étudié

L'épaisseur de l'endomètre a été mesurée par IRM à l'inclusion et à la visite de fin de traitement (semaine 13). Les résultats de ces mesures figurent dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : épaisseur de l'endomètre

	Placebo	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à l'inclusion	n=47 8,3 ± 3,5	n=92 6,8 ± 3,1	n=88 7,9 ± 3,3
- à S13	n=47 8,2 ± 3,5	n=89 8,7 ± 6,1	n=88 8,5 ± 5,0
Patientes ayant un endomètre > 16mm			
- à l'inclusion n (%)*	0	1 (1,1)	2 (2,0)
- à S13 n (%)*	1 (2,1)*	10 (10,5)	7 (7,1)

* : pourcentage calculé sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude

Une biopsie d'endomètre a été effectuée au moment de la sélection des patientes et en fin de traitement (semaine 13). Les résultats (consensus de 3 pathologistes indépendants) figurent dans le *tableau 9*.

Tableau 9 : résultats des biopsies d'endomètre

	Placebo n=48	ESMYA 5 mg n=95	ESMYA 10 mg n=98
Biopsies interprétables			
- à l'inclusion – n patientes (%)	48 (100,0)	88 (92,6)	95 (96,9)
- à S13 n patientes (%)	39 (81,3)	78 (82,1)	78 (79,6)
Anomalie sur biopsie			
- à l'inclusion	0	1*	0
- à S13	0	1†	1‡
Aspect « physiologique » de l'endomètre §			
- à l'inclusion (%)	77,1	71,6	73,5
- à S13 (%)	58,3	12,6	15,3

* : hyperplasie atypique, patiente exclue de l'étude ; † : polype bénin ; ‡ : polype avec hyperplasie ; § : Aspect « non physiologique » : modifications de l'épithélium et/ou formation importante de kystes des glandes endométriales et/ou modifications vasculaires inhabituelles ; || : pourcentage calculé sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ;

La présence de kystes ovariens d'un diamètre ≥ à 4 cm en IRM a été recherchée à l'inclusion et en fin de traitement (semaine 13).

- dans le groupe placebo, 1 patiente avait 1 kyste en fin de traitement
- dans le groupe 5 mg, 4 patientes avaient un kyste en début d'étude seulement, 2 patientes avaient un kyste en début et en fin d'étude et 5 en fin d'étude seulement
- dans le groupe 10 mg, 2 patientes avaient un kyste en début d'étude seulement, 2 patientes avaient 1 kyste en début et en fin de d'étude et 2 en fin d'étude seulement.

Etude PGL07-021 - phase d'extension : suivi sans traitement

Cette phase d'extension comprenait 2 visites de suivi après la fin du traitement : semaines 26 et 38 de l'étude. Pendant cette phase, seuls les événements indésirables liés à une intervention prévue au protocole, le suivi des événements indésirables en cours en fin de traitement et les saignements utérins devaient être recueillis.

L'administration de fer pouvait être poursuivie sur avis de l'investigateur.

Au total, 224 patientes y ont participé, soit 45 dans le groupe placebo, 89 dans le groupe 5 mg et 90 dans le groupe 10 mg.

L'événement indésirable le plus fréquent a été la présence d'une anémie : 3 cas dans le groupe placebo, 4 dans le groupe 5 mg et 1 dans le groupe 10 mg
Des ménométrorragies / hémorragies utérines ont été observées dans 3 cas dans le groupe placebo, 1 cas dans le groupe 5 mg et 4 cas dans le groupe 10 mg.
Un cas d'hyperplasie endométriale et 1 polype ont été diagnostiqués dans le groupe placebo.

L'épaisseur de l'endomètre a été mesurée par IRM aux semaines 26 et 38 pour les patientes n'ayant pas eu d'hystérectomie ou de myomectomie. Les résultats de ces mesures figurent dans le *tableau 10*.

Tableau 10 : épaisseur de l'endomètre

	Placebo	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à S26	n=28 7,6 ± 3,3	n=56 7,1 ± 4,0	n=55 7,1 ± 5,0
- à S38	n=28 7,8 ± 4,2	n=49 6,8 ± 3,8	n=53 7,2 ± 3,2
Patientes ayant un endomètre >16mm n (%)			
- à S26	0	3 (5,0)	3 (5,3)
- à S38	1 (3,3)	2 (3,3)	1 (1,8)

Une biopsie d'endomètre a été effectuée à la semaine 38 pour les patientes n'ayant pas eu d'hystérectomie ou de résection de l'endomètre. Les résultats (consensus de 3 pathologistes indépendants) figurent dans le *tableau 11*.

Tableau 11 : résultats des biopsies d'endomètre

	Placebo n=38	ESMYA 5 mg n=77	ESMYA 10 mg n=78
Biopsies interprétables n patientes (%)*	30 (78,9)	60 (77,9)	61 (78,2)
Anomalie sur biopsie			
- hyperplasie complexe atypique	1 (2,6)	0	0
- polype bénin	0	1 (1,3)	0
Aspect « physiologique » de l'endomètre † (%)*	68,4	58,4	60,3

* : pourcentage calculé sur le nombre de femmes n'ayant eu ni hystérectomie ni résection de l'endomètre ; † : aspect « non physiologique » : modifications de l'épithélium et/ou formation importante de kystes des glandes endométriales et/ou modifications vasculaires inhabituelles ;

La présence de kystes ovariens d'un diamètre ≥ à 4 cm en IRM a été recherchée aux semaines 26 et 38 :

- dans le groupe placebo, aucune patiente n'avait de kyste
- dans le groupe 5 mg, 1 patiente avait 1 kyste en semaine 26, 2 en semaine 26 et 38 (dont 1 avait un kyste depuis l'inclusion et l'autre depuis la semaine 13) et 4 en semaine 38
- dans le groupe 10 mg, 3 patientes avaient 1 kyste en semaine 26 seulement et 1 en fin d'étude.

Etude PGL07-022

Principaux critères de tolérance : leurs résultats figurent dans *le tableau 12*.

Tableau 12 : résultats des principaux critères de tolérance* :

	ESMYA 5 mg n=97	ESMYA 10 mg n=103	Leuprorelina 3,75 mg - n=101
Taux sérique moyen de E2 (log10) S13†	1,9 ± 0,04	1,8 ± 0,04	1,4 ± 0,04
Proportion de patientes ayant présenté des bouffées de chaleur modérées ou sévères en cours de traitement (%)	11,3	9,7	39,6

* : population étudiée pour la tolérance : patientes ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ; † : méthode des moindres carrés ;

Les événements indésirables survenus à partir du début du traitement jusqu'à la semaine 17 (soit 4 semaines après la fin du traitement) ont été pris en compte.

Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant l'étude figurent dans le *tableau 13*.

Tableau 13: événements indésirables survenus pendant l'étude

Evénements indésirables (% de patientes concernées*)	ESMYA 5 mg n=97	ESMYA 10 mg n=103	Leuprorelina 3,75 mg - n=101
Au moins 1 EI	77,3	76,7	84,2
Au moins 1 EI grave lié au traitement	0	1,9 (n=2†)	0
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	1,0	1,9	5,9
Evénements indésirables les plus fréquents (% de patients concernés)			
Bouffées de chaleur	25,8	24,3	65,3
Céphalées	25,8	18,4	28,7
Douleurs abdominales	6,2	11,6	13,9
dysménorrhée	4,1	4,9	2,0
Douleur pelvienne	3,1	4,9	3,0
Kyste ovarien	1,0	4,9	2,0
mastodynies	4,1	1,0	2,0
Migraine	2,1	2,3	3,0

* : pourcentage calculé sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ; † : 1 aggravation du saignement utérin et 1 myome pédonculé ayant nécessité une hospitalisation pour ablation ;

L'épaisseur de l'endomètre a été mesurée en échographie à l'inclusion et à la visite de fin de traitement (semaine 13). Les résultats de ces mesures figurent dans le *tableau 14*.

Tableau 14 : épaisseur de l'endomètre en échographie

	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg	Leuprorelina 3,75 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à l'inclusion	n=96 8,9 ± 4,2	n=100 8,9 ± 4,3	n=100 9,0 ± 3,9
- à S13	n=93 9,4 ± 5,7	n=98 10,7 ± 5,9	n=95 5,1 ± 3,5
Patientes ayant un endomètre > 16mm			
- à l'inclusion n (%)*	5 (5,2)	5 (4,9)	4 (4,0)
- à S13 n (%)*	11 (11,3)	15 (14,6)	1 (1,0)

* : pourcentage calculé sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ;

Une biopsie d'endomètre a été effectuée au moment de la sélection des patientes et en fin de traitement (semaine 13). Les résultats (consensus de 3 pathologistes indépendants) figurent dans le *tableau 15*.

Tableau 15 : résultats des biopsies d'endomètre

	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg	Leuprorelina 3,75 mg
Biopsies interprétables			
- à l'inclusion –n patientes	89	100	91
- à S13 - n patientes	86	95	88
Anomalie sur biopsie			
- à l'inclusion	3*	0	1†
- à S13	2‡	1§	1
Aspect « physiologique » de l'endomètre » ¶¶			
- à l'inclusion (%)**	79,4	82,5	80,2
- à S13 (%)**	22,7	20,4	64,4

* : 1 hyperplasie simple, non atypique et 2 polypes bénins ; † : 1 polype bénin ; ‡ : 1 hyperplasie simple, non atypique et 1 polype bénin ; § : 1 polype bénin ; || : 1 polype bénin ; ¶¶ : Aspect « non physiologique » : modifications de l'épithélium et/ou formation importante de kystes des glandes endométriales et/ou modifications vasculaires inhabituelles ; ** : calculé sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant l'étude ;

Etude PGL07-022 - phase d'extension : suivi sans traitement

Cette phase d'extension comprenait 2 visites de suivi après la fin du traitement : semaines 26 et 38 de l'étude. Pendant cette phase, seuls les événements indésirables liés à une intervention prévue au protocole, le suivi des événements indésirables retrouvés en fin de traitement et les saignements utérins devaient être recueillis.

Au total, 292 patientes y ont participé, soit 97 dans le groupe 5 mg, 99 dans le groupe 10 mg et 96 dans le groupe leuproréline.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- kyste ovarien observé chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 2 patientes du groupe leuproréline.
- dysménorrhée observée chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 1 patiente du groupe leuproréline.
- métrorragies observées chez 1 patiente du groupe 10 mg et 2 patientes du groupe leuproréline
- bouffées de chaleur observées chez 2 patientes du groupe 5 mg et 1 patiente du groupe leuproréline
- Polype utérin observé chez 2 patientes du groupe 10 mg
- anémie observée chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 1 patiente du groupe leuproréline.

L'épaisseur de l'endomètre a été mesurée en échographie aux semaines 26 et 38 pour les patientes n'ayant pas eu d'hystérectomie ou de résection de l'endomètre. Les résultats de ces mesures figurent dans le *tableau 16*.

Tableau 16 : épaisseur de l'endomètre

	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg	Leuprorelina 3,75 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à S26	n=66 8,8 ± 4,1	n=72 8,5 ± 3,4	n=67 9,3 ± 4,3
- à S38	n=67 9,2 ± 4,6	n=70 8,1 ± 3,6	n=68 9,3 ± 3,9
Nombre de patientes ayant un endomètre >16mm			
- à S26	3	2	3
- à S38	4	2	3

Une biopsie d'endomètre a été effectuée à la semaine 38 pour les patientes n'ayant pas eu d'hystérectomie ou de résection de l'endomètre. Les résultats figurent dans le *tableau 17*.

Tableau 17 : résultats des biopsies d'endomètre à S38

	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg	Leuprorelina 3,75 mg
Biopsies interprétables n patientes	58	62	60
Anomalie sur biopsie*			
- hyperplasie simple non atypique	0	0	1
- polype	0	0	0
Aspect « physiologique » de l'endomètre * (% de patientes) †	54,5	67,5	63,3

* : Aspect « non physiologique » : modifications de l'épithélium et/ou formation importante de kystes des glandes endométriales et/ou modifications vasculaires inhabituelles ; † : calculé à partir de la population n'ayant eu ni hystérectomie ni résection de l'endomètre.

Une échographie pelvienne a été effectuée aux semaines 17, 26 et 38 si une anomalie avait été observée à une échographie antérieure (kyste ovarien d'un diamètre \geq 3 cm).

Il n'y a pas eu de relation mise en évidence entre le nombre de kystes et la nature du traitement.

3.3. Conclusion

L'efficacité de 5 ou 10 mg d'ESMYA a été étudiée dans deux études. L'une versus placebo et l'autre versus un analogue de la GnRH, chez des femmes non ménopausées ayant un ou plusieurs fibromes et devant être opérées pour ceux-ci.

Dans la première étude, chacune des 2 doses d'ESMYA a été significativement plus efficace que le placebo pour diminuer l'abondance des saignements d'après le score PBAC : le pourcentage de patientes ayant un score $<$ 75 à 3 mois de traitement était de 18,8 dans le groupe placebo, 91,5 dans le groupe traité par 5 mg par jour et 92,5 dans le groupe traité par 10 mg/jour.

La médiane du pourcentage de modification du volume total des myomes mesuré en IRM entre le début et la fin de l'étude a été de 3% dans le groupe placebo, - 21,2% dans le groupe traité par 5 mg et -12,3% dans le groupe traité par 10 mg/jour. A noter que le résultat de ce critère était disponible pour 45/48 patientes dans le groupe placebo, 85/95 dans le groupe ESMYA 5 mg et 80/94 dans le groupe ESMYA 10 mg et que la réduction de volume des myomes n'a pas été retenue dans le libellé d'indication d'ESMYA.

La seconde étude, de non infériorité versus un agoniste de la GnRH, avait pour critère principal de jugement l'effet sur l'abondance des saignements liés au(x) fibrome(s) : pourcentage de patientes ayant un score PBAC $<$ 75 à 3 mois de traitement (marge de non infériorité de 20%). Les résultats obtenus sur les saignements avec les doses quotidiennes de 5 et 10 mg d'ESMYA ont été non inférieurs à ceux obtenus avec l'agoniste de la GnRH.

Dans l'étude versus placebo, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées et des mastodynies. Dans l'étude versus leuprorelina ils ont été des bouffées de chaleur (plus fréquentes dans le groupe leuprorelina), céphalées, douleurs abdominales, dysménorrhées.

Après 13 semaines de traitement, la proportion de patientes ayant une épaisseur de l'endomètre supérieure à 16 mm et celle ayant un aspect « non physiologique » de l'endomètre étaient plus élevées dans les groupes traités par ESMYA que dans le groupe placebo d'une part et que dans le groupe traité par leuprorelina d'autre part. Ces anomalies morphologiques de l'endomètre ont régressé au cours du suivi sans traitement. Il est précisé dans le RCP d'ESMYA qu'une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre de 16 mm peut

être observée et que sa persistance au-delà de 3 mois après l'arrêt du traitement nécessite des examens complémentaires.

Il est d'autre part précisé dans le RCP d'ESMYA 5 mg qu'une grossesse doit être exclue avant traitement et que, l'ulipristal acétate pouvant interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, l'utilisation concomitante d'un contraceptif oral contenant uniquement un progestatif, d'un contraceptif oral combiné ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif n'est pas recommandée.

Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

Dans l'EPAR les points suivants ont été soulignés, à préciser dans les études en cours ou en projet sur ESMYA :

- L'éventualité de diagnostics d'hyperplasies de l'endomètre et/ou de traitements non appropriés consécutifs à l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre observée sous traitement, et d'autre part l'éventualité d'un retard de diagnostic d'une hyperplasie atypique ou d'un adénocarcinome de l'endomètre.
- L'effet sur l'endomètre d'un traitement prolongé au-delà des 3 mois précisés dans le libellé de l'indication et la surveillance des modalités de prescription (respect de la durée précisée dans l'indication)
- Les conséquences du traitement par ESMYA sur le traitement chirurgical des myomes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsables de ménométrorragies, d'algies pelviennes, et représentent la première cause d'hystérectomie en France³.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ESMYA 5 mg est important.

La spécialité ESMYA 5 mg est un traitement de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques (agonistes de la GnRH).

Intérêt de santé publique :

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes, le plus souvent asymptomatique, dont la prévalence augmente à partir de 30 ans. Leur expression symptomatologique est très variable : la ménorragie, symptôme le plus fréquent, peut être source de gêne personnelle et sociale pour les patientes et la principale conséquence est l'anémie par carence martiale. Le fardeau représenté par cette pathologie peut être considéré comme faible, tout comme celui porté par l'indication limitée au traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères chez la femme adulte en âge de procréer.

La prise en charge des fibromes utérins n'est pas une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles, en particulier de l'essai de non-infériorité versus leuproréline et au vu des autres alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ESMYA ni sur la morbidité, ni sur la qualité de vie des patientes traitées. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données des essais à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait que ce traitement séquentiel risque d'être utilisé au-delà des trois mois tels qu'indiqués dans l'indication d'ESMYA et de l'incertitude concernant le caractère contraceptif ou non de ce traitement.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ESMYA dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

Le service médical rendu par cette spécialité est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ESMYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

3 Recommandations pour la pratique clinique : Actualisation de la prise en charge des myomes – CNGOF – décembre 2011

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique³

Aucun traitement médical actuellement validé des symptômes associés aux myomes n'est capable de faire disparaître les myomes, il découle de ce fait :

- qu'en cas de myome asymptomatique il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical,
- qu'en présence de myome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés aux myomes ; néanmoins, les myomes sous muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ESMYA 5 mg est un traitement de recours pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois

4.4. Population cible

D'après les données du PMSI-MCO, en 2010, le nombre de séjours hospitaliers pour fibrome utérin est estimé à 46 436 séjours, incluant :

- 20 105 séjours pour hystérectomie ;
- 21 823 séjours pour myomectomies et résections hystéroscopiques ;
- près de 3 000 séjours pour traitements autres.

Selon ces données, la population cible d'ESMYA 5 mg dans son indication pourrait être estimée à 45 000 patientes/an, ce qui représente certainement une surestimation, tous les fibromes utérins devant être opérés ne relevant pas d'un traitement pré-opératoire³.

En pratique, à l'heure actuelle, environ 5 % des femmes recevraient un traitement pré-opératoire par analogues de la GnRH avant traitement chirurgical d'un fibrome utérin (avis d'experts). Cette spécialité concernerait donc une population d'environ 2 500 femmes par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

La présentation en boîte de 28 comprimés n'est pas adaptée aux conditions de prescription. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Compléments demandés à la firme :







Au vu des incertitudes concernant les conditions d'utilisation de ce traitement, notamment sur le risque de son utilisation en traitement continu à moyen terme et non pas de manière séquentielle sur 3 mois, la Commission de la transparence souhaite que des données complémentaires soient disponibles, lors de la réévaluation quinquennale du produit, sur la durée effective de traitement des femmes traitées par ESMYA.

Le recours à la base de données de la CNAM-TS est encouragé.

Annexe

Pictorial Bleeding Assessment Chart : grille illustrée d'évaluation des saignements à remplir par les patientes :

EXEMPLE DE TABLEAU COMPLÉTÉ

DATE									
SERVIETTE		1	2	3	4	5	6	7	8
1		//	/	/	/	//	/		
5			###	///	//				
20			//	//					
TAMPON		1	2	3	4	5	6	7	8
1			/			/			
5			//	///	//				
10			###/	///					
SCORE PAR JOUR		2	137	101	21	3	1		

SCORE TOTAL = 265 (Jansen 1995)

