

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 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	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 <i>Laboratoire 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. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	1999	Important	ASMR III	oui
DECAPEPTYL L.P. 3 mg (triptoréline) I.M <i>Laboratoire IPSEN PHARMA</i>	non		2000	Important	ASMR III	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) S.C. ou I.M <i>Laboratoire 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	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 évaluable 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 ± 9.7 jours (n=208). Leur âge moyen était 40,1 ± 6 ans, leur IMC moyen était 25,4 ± 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, Slovaquie.

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 ménorragies, 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, doubledummy, active comparator-controlled, multicenter 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
4. DONNÉES CLINIQUES	4. DONNÉES CLINIQUES
<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>4.1 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. 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>4.2 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>4.3 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'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes recevant des substrats de la glycoprotéine P (PgP), (par ex. dabigatran etexilate, digoxine)</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>

<p>(voir rubrique 4.5).</p> <p>L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p>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).</p> <p>[...]</p> <p><u>Changements endométriaux</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>(néfazodone, itraconazole, télichromycine, clarithromycine) du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p>L'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'inducteurs puissants 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 4.5).</p> <p>[...]</p> <p><u>Changements endométriaux</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>[...].</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :</u></p> <p><i>Contraceptifs hormonaux</i></p> <p>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).</p> <p><i>Inhibiteurs du CYP3A4</i></p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :</u></p> <p><i>Contraceptifs hormonaux</i></p> <p>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).</p> <p><i>Inhibiteurs du CYP3A4</i></p>

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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} moyenne, un T_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} moyenne, un T_{max} 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 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 etexilate, digoxine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>	<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 étexilate, digoxine, fexofénadine).</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 nouveaux-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). L'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel humain. L'effet sur les nouveau-nés/nourissons n'a pas été étudié. Un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut pas être exclu. L'ulipristal acétate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.2).</p> <p>[...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u></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).</p> <p>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>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u></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).</p> <p>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>

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 fréquence, 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
Affectations des organes de reproduction et du	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Hémorragies utérines* Kyste ovarien*	Métrorragies Kyste ovarien rompu Ecoulements 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 fréquence, 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
Affectations des organes de reproduction et du	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Hémorragies utérines* Bouffées de	Métrorragies Kyste ovarien rompu Ecoulements génitaux

sein	Bouffées de chaleur*	Sensibilité / douleur des seins Douleurs pelviennes	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 »

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 différent 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 différent 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.

<p>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.</p>	<p><i>Hémorragie utérine</i></p> <p>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.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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 .</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée. Code ATC : non encore attribué.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs des récepteurs de la progestérone. Code ATC : G03XB02.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

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
Saignements menstruels						
Score PBAC médián avant traitement	376	386	330	297	286	271
Changement médián à la semaine 13	-59	-329	-326	-274	-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 %)
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 %)

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
Saignements menstruels						
Score PBAC médián avant traitement	376	386	330	297	286	271
Changement médián à la semaine 13	-59	-329	-326	-274	-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 %)
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 %)

< 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 antiprogestérone 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 antiprogestérone 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p>
<p>6.3 Durée de conservation</p> <p>2 ans.</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 (PVC-PE-PVDC-Aluminium)</p> <p>Plaquettes de 28 comprimés.</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>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE PregLem France SAS. 32, route de l'Eglise F-74140 Massongy France	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Hongrie
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 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
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : JJ mois AAAA	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 23 février 2012