

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis

### 9 novembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016*

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

### *acétate d'ulipristal*

#### **ESMYA 5 mg, comprimé**

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

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

Laboratoire GEDEON RICHTER

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

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

## 02 CONTEXTE

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

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

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

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

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

## 04 POSOLOGIE

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

Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :

- Le premier cycle de traitement doit débuter au cours de la première semaine de menstruation.
- Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.

Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.

Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiels successifs.

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

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

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

Les spécialités EXACYL et SPOTOF (acide tranexamique) sont indiquées dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.

Le dispositif intra-utérin MIRENA est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles après élimination d'une cause organique.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les ménorragies sont un des symptômes invalidants les plus fréquents des fibromes utérins (cf EPAR d'ESMYA<sup>1</sup>). L'objectif principal des essais cliniques ayant étudié ESMYA était de tester son efficacité sur les saignements utérins associés aux fibromes.

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

Progestatifs :

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

Selon le CNGOF<sup>2</sup>, la prescription d'un traitement progestatif peut être proposée pour traiter les ménométrorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme.

Autres médicaments :

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

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report-Variation/human/002041/WC500189366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report-Variation/human/002041/WC500189366.pdf)

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

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

\*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible

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

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

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

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

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

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

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

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

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 18 juillet 2012 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
<b>Indication</b>	« 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 »
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (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.
<b>Etudes demandées</b>	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.

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

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé un rapport d'étude clinique :

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

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

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

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

## Résultats :

### Caractéristiques des patientes :

Nombre de patientes incluses et analysées - tableau 1 :

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

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

Caractéristiques des patientes à l'inclusion – tableau 2 :

	UPA 5 mg – n=228	UPA 10 mg – n=223
Age (ans)	41,6 $\pm$ 5,4	41,4 $\pm$ 5,1
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ écart type	25,2 $\pm$ 4,1	25,3 $\pm$ 4,5
Score PBAC médian [étendue] (J1 à J8 des règles)	224 [89 ; 2370] n=218	214,5 [33 ; 2053] n=214
Volume total médian des 3 plus gros fibromes [étendue] (cm <sup>3</sup> )	42.6 [3,0 ; 739,1] n=225	43.6 [3,9 ; 825,9] n=223
Volume utérin médian [étendue] (cm <sup>3</sup> )	176,9 [31,6 ; 1235,9]	175,2 [35,3 ; 1286]
Qualité de vie : questionnaire UFS-QoL		
• Sévérité des symptômes – médiane et étendue – n patientes	50 [6,3 ; 87,5] - n=202	50 [3,1 ; 93,8] n=197
• Score global – médiane et étendue – n patientes	56,9 [4,3 ; 100] - n=201	55,2 [6,9 ; 100] n= 198
Douleur (score médian EVA) – n patientes	39 [0 ; 99] - n=201	43 [0 ; 100] n=197

IMC : indice de masse corporelle.

### Critères de jugement principaux :

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

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

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

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

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

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

### Critères de jugement secondaires :

Contrôle des saignements\* – tableau 5 :

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

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

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

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

\* : population FAS 1

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

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

\* : population FAS 1

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

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

\* : population FAS 1 ; \*\* : 8 à 10 jours après le début des 3<sup>èmes</sup> règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

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

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

\* : population FAS 1 ; \*\* : 8 à 10 jours après le début des 3<sup>èmes</sup> règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

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

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

\* : population FAS 1 ; \*\* : 8 à 10 jours après le début des 3<sup>èmes</sup> règles suivant la dernière dose ou 3 mois ± 10 j après la dernière dose

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Etude Pearl IV

#### 9.2.1.1 Exposition au traitement

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

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

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

Sorties d'essai – tableau 11 :

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

#### 9.2.1.2 Événements indésirables

Résumé des événements indésirables sous traitement\* – tableau 12 :

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

\* : survenant entre la prise de la 1<sup>ère</sup> dose et les 7 jours suivant la prise de la dernière dose de chaque cycle de traitement ; EI : événement indésirable.

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

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

Résumé des événements indésirables hors traitement\* – tableau 13 :

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

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

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

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

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

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

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

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

### 9.2.1.3 Tolérance endométriale

#### Epaisseur de l'endomètre à l'échographie vaginale :

Tableau 14 :

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

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

#### Biopsies endométriales

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

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

## ► Hyperplasies - adénocarcinomes

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

Dans le groupe 5 mg (n=230) :

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

Dans le groupe 10 mg (n=221) :

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

## ► PAEC (progesterone receptor modulator associated endometrial changes)

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

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

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

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

### 9.2.1.4 Echographies ovariennes

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

Dans le groupe 5 mg :

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

Dans le groupe 10 mg :

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

### 9.2.1.5 Au total :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **9.2.2 Autres données de tolérance**

### **9.2.2.1 Données issues des PSUR**

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

### **9.2.2.2 Données issues du RCP**

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

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

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

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

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

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

## **09.3 Données de prescription**

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

## 09.4 Résumé & discussion

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

### Efficacité

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

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

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

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

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

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

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

### Tolérance

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

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

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

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

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

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

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

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

### Discussion

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

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

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

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

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

## 09.5 Programme d'études

Il est précisé dans l'EPAR d'ESMYA<sup>1</sup> que le risque d'hyperplasie associé à l'utilisation de l'ulipristal est considéré comme bas. Toutefois les données disponibles sur l'effet à long terme d'ESMYA sont limitées, le traitement n'ayant été étudié que jusqu'à 4 cycles d'administration.

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

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

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>2</sup>

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

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

Moyens médicaux disponibles :

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

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

### **Place d'ESMYA dans la stratégie thérapeutique des fibromes utérins**

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

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les myomes utérins sont fréquents et responsables de ménométrorragies, de douleurs pelviennes, touchant aussi des femmes jeunes, en âge de procréer et représentent la première cause d'hystérectomie en France<sup>2</sup>.
- ▶ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ESMYA 5 mg est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La spécialité ESMYA 5 mg est un traitement de première intention chez les femmes ayant des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

### ▶ Intérêt de santé publique :

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

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

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

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

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

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

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

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

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

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

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

## 011.3 Population cible

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

En France, le nombre de femmes âgées de 18 à 50 ans est de 13 387 522 (INSEE population au 1<sup>er</sup> janvier 2015).

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

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

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

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

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

### Estimation/conclusion

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

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

---

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

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

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

#### ► **Demandes de données**

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

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