HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

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

Laboratoires GEDEON RICHTER FRANCE

Ulipristal acétate

Code ATC (année 2011) : non encore attribué

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

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ulipristal acétate

1.2. Indication(s)

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

1.3. Posologie

« Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois.
Le traitement doit être commencé au cours de la première semaine d'un cycle menstruel.
Il n'existe pas de données disponibles sur un traitement d'une durée supérieure à 3 mois ou sur des cycles répétés de traitement; c'est pourquoi la durée du traitement ne doit pas dépasser 3 mois.
En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel.

Population particulière

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

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

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

Non encore attribué

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables
Néant.

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

3.1. Efficacité

Etude PGL07-021

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

- sur la réduction des saignements excessifs en cas de fibrome utérin, avant intervention chirurgicale. Les saignements excessifs étaient définis par un score PBAC[1]>100 (cf grille illustrée à remplir par les patientes en annexe)
- sur la réduction du volume des fibromes.

Parmi les objectifs secondaires

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

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

Critères de jugement principaux :

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

Parmi les critères de jugement secondaires

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

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

Principaux critères d'inclusion :

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

Principaux critères de non inclusion :

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

1 Pictorial Bleeding Assessment Chart

Traitements :

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

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

Tableau 1 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

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

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

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

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

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

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

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

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

Hb : hémoglobinémie ; Hct : hématocrite ;

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

Etude PGL07-022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Traitements :

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

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

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

Tableau 4 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il est précisé dans l'EPAR d'ESMYA [2] que le questionnaire UFS-QOL a été administré dans 6 des 7 pays où a été réalisée l'étude.

3.2. Tolérance

Etude PGL07-021

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

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

Tableau 7 : événements indésirables survenus pendant l'étude*

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

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

2http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002041/WC500124088.pdf

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

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

Tableau 8 : épaisseur de l'endomètre

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

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

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

Tableau 9 : résultats des biopsies d'endomètre

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

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

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

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

<u>Etude PGL07-021 - phase d'extension : suivi sans traitement</u>

Cette phase d'extension comprenait 2 visites de suivi après la fin du traitement : semaines 26 et 38 de l'étude. Pendant cette phase, seuls les événements indésirables liés à une intervention prévue au protocole, le suivi des événements indésirables en cours en fin de traitement et les saignements utérins devaient être recueillis.
L'administration de fer pouvait être poursuivie sur avis de l'investigateur.
Au total, 224 patientes y ont participé, soit 45 dans le groupe placebo, 89 dans le groupe 5 mg et 90 dans le groupe 10 mg.

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

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

Tableau 10 : épaisseur de l'endomètre

	Placebo	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à S26	n=28 7,6 ± 3,3	n=56 7,1 ± 4,0	n=55 7,1 ± 5,0
- à S38	n=28 7,8 ± 4,2	n=49 6,8 ± 3,8	n=53 7,2 ± 3,2
Patientes ayant un endomètre >16mm n (%)			
- àS26	0	3 (5,0)	3 (5,3)
- à S38	1 (3,3)	2 (3,3)	1 (1,8)

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

Tableau 11 : résultats des biopsies d'endomètre

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

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

La présence de kystes ovariens d'un diamètre ≥ à 4 cm en IRM a été recherchée aux semaines 26 et 38 :
- dans le groupe placebo, aucune patiente n'avait de kyste
- dans le groupe 5 mg, 1 patiente avait 1 kyste en semaine 26, 2 en semaine 26 et 38 (dont 1 avait un kyste depuis l'inclusion et l'autre depuis la semaine 13) et 4 en semaine 38
- dans le groupe 10 mg, 3 patientes avaient 1 kyste en semaine 26 seulement et 1 en fin d'étude.

Etude PGL07-022

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

Tableau 12 : résultats des principaux critères de tolérance* :

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

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

Les événements indésirables survenus à partir du début du traitement jusqu'à la semaine 17 (soit 4 semaines après la fin du traitement) ont été pris en compte.
Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant l'étude figurent dans le *tableau 13.*

Tableau 13: événements indésirables survenus pendant l'étude

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

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

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

Tableau 14 : épaisseur de l'endomètre en échographie

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

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

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

Tableau 15 : résultats des biopsies d'endomètre

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

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

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

Cette phase d'extension comprenait 2 visites de suivi après la fin du traitement : semaines 26 et 38 de l'étude. Pendant cette phase, seuls les événements indésirables liés à une intervention prévue au protocole, le suivi des événements indésirables retrouvés en fin de traitement et les saignements utérins devaient être recueillis.
Au total, 292 patientes y ont participé, soit 97 dans le groupe 5 mg, 99 dans le groupe 10 mg et 96 dans le groupe leuproréline.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :
- kyste ovarien observé chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 2 patientes du groupe leuproréline.
- dysménorrhée observée chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 1 patiente du groupe leuproréline.
- métrorragies observées chez 1 patiente du groupe 10 mg et 2 patientes du groupe leuproréline
- bouffées de chaleur observées chez 2 patientes du groupe 5 mg et 1 patiente du groupe leuproréline
- Polype utérin observé chez 2 patientes du groupe 10 mg
- anémie observée chez 1 patiente du groupe 5 mg, 2 patientes du groupe 10 mg et 1 patiente du groupe leuproréline.

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

Tableau 16 : épaisseur de l'endomètre

	ESMYA 5 mg	ESMYA 10 mg	Leuproreline 3,75 mg
Epaisseur moyenne de l'endomètre			
- à S26	n=66 8,8 ± 4,1	n=72 8,5 ± 3,4	n=67 9,3 ± 4,3
- à S38	n=67 9,2 ± 4,6	n=70 8,1 ± 3,6	n=68 9,3 ± 3,9
Nombre de patientes ayant un endomètre >16mm			
- àS26	3	2	3
- à S38	4	2	3

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

Tableau 17 : résultats des biopsies d'endomètre à S38

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

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

Une échographie pelvienne a été effectuée aux semaines 17, 26 et 38 si une anomalie avait été observée à une échographie antérieure (kyste ovarien d'un diamètre ≥ à 3 cm).
Il n'y a pas eu de relation mise en évidence entre le nombre de kystes et la nature du traitement.

3.3. Conclusion

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

Dans la première étude, chacune des 2 doses d'ESMYA a été significativement plus efficace que le placebo pour diminuer l'abondance des saignements d'après le score PBAC : le pourcentage de patientes ayant un score < 75 à 3 mois de traitement était de 18,8 dans le groupe placebo, 91,5 dans le groupe traité par 5 mg par jour et 92,5 dans le groupe traité par 10 mg/jour.
La médiane du pourcentage de modification du volume total des myomes mesuré en IRM entre le début et la fin de l'étude a été de 3% dans le groupe placebo, - 21,2% dans le groupe traité par 5 mg et -12,3% dans le groupe traité par 10 mg/jour. A noter que le résultat de ce critère était disponible pour 45/48 patientes dans le groupe placebo, 85/95 dans le groupe ESMYA 5 mg et 80/94 dans le groupe ESMYA 10 mg et que la réduction de volume des myomes n'a pas été retenue dans le libellé d'indication d'ESMYA.

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

Dans l'étude versus placebo, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées et des mastodynies. Dans l'étude versus leuproréline ils ont été des bouffées de chaleur (plus fréquentes dans le groupe leuproréline), céphalées, douleurs abdominales, dysménorrhées.
Après 13 semaines de traitement, la proportion de patientes ayant une épaisseur de l'endomètre supérieure à 16 mm et celle ayant un aspect « non physiologique » de l'endomètre étaient plus élevées dans les groupes traités par ESMYA que dans le groupe placebo d'une part et que dans le groupe traité par leuproréline d'autre part. Ces anomalies morphologiques de l'endomètre ont régressé au cours du suivi sans traitement. Il est précisé dans le RCP d'ESMYA qu'une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre de 16 mm peut

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

Il est d'autre part précisé dans le RCP d'ESMYA 5 mg qu'une grossesse doit être exclue avant traitement et que, l'ulipristal acétate pouvant interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, l'utilisation concomitante d'un contraceptif oral contenant uniquement un progestatif, d'un contraceptif oral combiné ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif n'est pas recommandée.
Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

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

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

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsables de ménométrorragies, d'algies pelviennes, et représentent la première cause d'hystérectomie en France[3].

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

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

La spécialité ESMYA 5 mg est un traitement de recours.

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

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

Au vu des données disponibles, en particulier de l'essai de non-infériorité versus leuproréline et au vu des autres alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ESMYA ni sur la morbidité, ni sur la qualité de vie des patientes traitées. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.
La transposabilité des données des essais à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait que ce traitement séquentiel risque d'être utilisé au-delà des trois mois tels qu'indiqués dans l'indication d'ESMYA et de l'incertitude concernant le caractère contraceptif ou non de ce traitement.

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

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique [3]

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

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

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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

4.4. Population cible

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

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

Selon ces données, la population cible d'ESMYA 5 mg dans son indication pourrait être estimée à 45 000 patientes/an, ce qui représente certainement une surestimation, tous les fibromes utérins devant être opérés ne relevant pas d'un traitement pré-opératoire[3].
En pratique, à l'heure actuelle, environ 5 % des femmes recevraient un traitement pré-opératoire par analogues de la GnRH avant traitement chirurgical d'un fibrome utérin (avis d'experts). Cette spécialité concernerait donc une population d'environ 2 500 femmes par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1 Conditionnement :

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

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Compléments demandés à la firme :

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

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

Annexe

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

EXEMPLE DE TABLEAU COMPLÉTÉ

	DATE								
	SERVIETTE	1	2	3	4	5	6	7	8
1		II	I	I	I	II	I		
5			~~IIII~~	III	II				
20			II	II					
	TAMPON	1	2	3	4	5	6	7	8
1			I			I			
5			II	III	II				
10			~~IIII~~ I	III					
	SCORE PAR JOUR	2	137	101	21	3	1		

SCORE TOTAL = 265 (Jansen 1995)