

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ESMYA (acétate d'ulipristal), modulateur des récepteurs de la progestérone



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des fibromes utérins

L'essentiel

- ESMYA a l'AMM pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer et dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.
- ESMYA n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans ses 2 indications compte tenu des nouvelles données de tolérance.

Stratégie thérapeutique

- Aucun traitement médical actuellement validé des symptômes associés aux myomes n'est capable de faire disparaître les myomes. En cas de fibrome asymptomatique il n'y a donc pas lieu d'envisager de traitement. En présence de fibrome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés aux myomes. Les myomes sous muqueux symptomatiques relèvent en 1^{ère} intention d'une prise en charge chirurgicale.
- Progestatifs : leur prescription ne constitue pas un traitement des myomes, elle peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme. Le traitement par progestatif administré par voie endo-utérine (DIU au lévonorgestrel) des ménorragies liées au fibrome est validé, à l'exception des fibromes sous-muqueux et de ceux déformant la cavité utérine.
- 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.
- Analogues du GnRH : leur utilisation s'effectue dans un cadre préopératoire et ne peut être que ponctuelle du fait de leurs effets indésirables.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Prenant en compte :
 - les événements indésirables hépatiques, rares mais graves, pouvant survenir dès la première séquence de 3 mois de traitement par ESMYA, et :
 - dans son indication en préopératoire, l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, la leuproréline, vis-à-vis duquel ESMYA n'a pas démontré de supériorité sur le plan de l'efficacité (étude de non infériorité) et pour lequel il n'a pas été signalé de problèmes de tolérance graves de l'ordre de ceux signalés sous ESMYA,
 - dans le traitement séquentiel, l'absence de donnée comparative d'efficacité avec les médicaments indiqués dans la prise en charge des hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes (notamment les progestatifs), pour lesquels il n'a pas été signalé de problèmes graves de tolérance de l'ordre de ceux signalés sous traitement avec ESMYA,
 - l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance à la dose de l'AMM (5 mg/j) au-delà de 4 séquences de 3 mois de traitement, et notamment des incertitudes à long terme sur la tolérance endométriale, en raison des modifications histologiques constatées lors des études cliniques,Il existe une perte de chance potentielle pour les patientes de recevoir ESMYA au regard des alternatives disponibles. En conséquence, ESMYA n'a plus de place, en traitement préopératoire ou en traitement séquentiel, dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Données cliniques

■ Nouvelles données d'efficacité :

- Un essai contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo en 3 groupes parallèles (environ 50 patientes/groupe) (VENUS I) a étudié l'efficacité d'un traitement de fibromes utérins symptomatiques par l'acétate d'ulipristal aux doses de 5 mg/j ou 10 mg/j pendant 12 semaines. Seuls les résultats d'efficacité obtenus avec la dose quotidienne de 5 mg et sous placebo sont présentés, la dose quotidienne de 10 mg étant hors AMM. Une différence significative versus placebo, en faveur de l'ulipristal 5 mg/j, a été démontrée pour les deux co-critères de jugement principaux : proportion de patientes ayant une aménorrhée pendant les derniers 35 jours consécutifs de traitement et délai d'installation de l'aménorrhée sous traitement.
- Le laboratoire a également déposé 4 études publiées portant sur l'effet d'un traitement préopératoire par ESMYA sur le résultat de myomectomies par voie hystéroscopique ou par laparotomie. Les biais méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité d'ESMYA sur les critères de jugement de ces études : pourcentage de résection complète, durée moyenne de l'intervention, score de difficulté de l'intervention, perte de sang peropératoire.

■ Nouvelles données de tolérance

○ Conclusions du PRAC :

Le PRAC a analysé les signalements de pharmacovigilance recueillis depuis la mise sur le marché d'ESMYA et jusqu'au 28 février 2018 ainsi que des données de suivi concernant 6 cas graves reçues jusqu'en avril 2018. Au total, 105 cas de « troubles hépatiques » ont été recensés dont 71 non graves et 34 graves. Pour 8 de ces cas graves, un rôle possible d'ESMYA a été identifié. Parmi ceux-ci, 4 cas d'insuffisance hépatique aiguë ont nécessité une transplantation hépatique. Bien que pour tous les cas signalés en post commercialisation le constat de données manquantes entrave l'évaluation de causalité, les informations disponibles suffisent pour conclure à l'existence d'au moins une possibilité raisonnable pour qu'ESMYA puisse rarement contribuer à une lésion hépatique.

○ Etude Venus I

Des événements indésirables ont été signalés par 28,6% des patientes dans le groupe placebo, 43,4% dans le groupe 5 mg et 54,2% dans le groupe 10 mg. Les événements indésirables les plus fréquents ont été observés dans les groupes traités : bouffées de chaleur, augmentation des CPK, exacerbation d'hypertension. Les modifications endométriales associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone ont concerné en fin de traitement 13,6% des patientes du groupe placebo, 26,2% des patientes du groupe 5 mg et 29,7% des patientes du groupe 10 mg. En fin de la période de 12 semaines de suivi ils concernaient respectivement 7,1%, 19,0% et 12,1% des patientes.

○ Etude PEARL extension II :

Cette étude a étudié l'efficacité et la tolérance de 10 mg/j (hors AMM) d'ulipristal administré pendant 4 séquences de 12 semaines chez 64 patientes ayant déjà reçu 4 séquences de traitement au cours d'études précédentes. Les événements indésirables les plus fréquents pendant les séquences de traitement ont été des bouffées de chaleur (0 à 3,6% des patientes selon la séquence) et des céphalées (3,1 à 4,8%). Une ectopie rénale a été diagnostiquée chez un enfant exposé au traitement in utéro jusqu'à 7 semaines de gestation

A l'entrée dans l'étude, l'épaisseur médiane de l'endomètre, mesurée chez 34 femme, était de 8 mm (3 à 17 mm) ; 1 femme avait une épaisseur endométriale >16 mm. Après les cycles 6 et 8 ainsi que 3 mois après la dernière dose d'ulipristal, l'épaisseur médiane de l'endomètre était de 7 mm ; l'épaisseur maximale était de 16 mm après le cycle 6 et après la fin du traitement ; après le cycle 8, une femme avait une épaisseur endométriale >16 mm (23 mm). Après la fin du cycle 8, deux polypes bénins ont été diagnostiqués sur biopsie d'endomètre, absents sur la biopsie effectuée 3 mois plus tard.

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie ou gynécologie obstétrique.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ESMYA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ses deux indications.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 février 2019 (CT-17283) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.