

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 octobre 2016

acétate d'ulipristal

ESMYA 5 mg, comprimé

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

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

Laboratoire GEDEON RICHTER FRANCE

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

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

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

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

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

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

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

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

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

06.1 Médicaments

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

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

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

07.1 Etude PRECISE (PGL11-020)

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

7.1.1 Méthode

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

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

Objectifs

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

Critères de sélection

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

Critères de jugement

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

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

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

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

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

Analyse statistique

Par pays :

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

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

Pour l'étude :

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

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

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

Les données manquantes n'ont pas été remplacées.

Déroulement de l'étude

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

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

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

7.1.2 Résultats

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

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

Caractéristiques des patientes

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques

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

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

Tableau 2 : Histoire médicale et traitement des fibromes

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

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

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

- Méthodes de diagnostic

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

- Traitements pharmacologiques

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

- Traitements non pharmacologiques

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

Caractéristiques des prescripteurs

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

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

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

Prescription d'ESMYA

Tableau 3 : Dose et fréquence d'administration

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

* : donnée manquante pour 3 patients ;

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

Tableau 4 : Modes de prescription d'ESMYA

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

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

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

Indication de la prescription d'ESMYA :

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

Interventions chirurgicales et modifications du traitement prévu

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

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

Evénements indésirables

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

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

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

07.2 Etude PREMYA (PGL10-014)

7.2.1 Méthode

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

Objectifs

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

Critères de sélection

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

- Critères d'inclusion

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

- Critères de non inclusion

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

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

Critères de jugement

Efficacité :

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

Tolérance :

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

Analyse statistique

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

Déroulement de l'étude

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

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

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

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

7.2.2 Résultats

Déroulement de l'étude, population incluse

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

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

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

Sorties d'essai:

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

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

Tableau 5 : Participation des patientes à l'étude

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

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

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

Tableau 7 : Mode de prescription d'ESMYA

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

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

Efficacité

Tableau 8 : Echelle PTB (patient treatment benefit scale)

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 10 : Echelle UFS-QOL

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

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

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

Tableau 11 : EVA

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

Tableau 12 : Interventions pour fibrome utérin après traitement par ESMYA

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

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

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

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

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

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

Tolérance endométriale

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

Tableau 13 : Fréquence de l'épaississement endométrial

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

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

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

Tableau 14 : Biopsies d'endomètre et résultats

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

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

Autres événements indésirables

Tableau 15 : Résumé des événements indésirables

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

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

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

Événements indésirables d'intérêt particulier

- Cancer du sein

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

- Cancer de l'endomètre

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

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

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

- Hyperplasie endométriale

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

- Cancer de l'utérus

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

- Hémorragie utérine, vaginale, ménorragie, métrorragie

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

07.3 Résumé & discussion

7.3.1 Etude PRECISE

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

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

Modalités de prescription d'ESMYA :

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

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

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

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

Les prescriptions hors AMM ont concerné :

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

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

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

Tolérance :

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

7.3.2 Etude PREMYA

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

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

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

Un total de 1 473 patientes a été inclus dans 73 centres de 10 pays d'Europe. Parmi elles, 22,3% (n=328) sont sorties d'essai dont 13,4% perdues de vue, 1,6% pour retrait de consentement, 1,4% pour événement indésirable, 1,1% pour manque d'efficacité. Parmi les 1 145 patientes « non sorties d'essai », seules 636 (soit 43,2% des patientes incluses) ont terminé le suivi de 15 mois. La durée totale moyenne du traitement a été de $90,9 \pm 30,7$ jours ; 3,6% des patientes ont été traitées plus de 3 mois en continu. Les patientes ont été traitées pendant un seul cycle dans 95% des cas. La dose quotidienne a été de 5 mg à l'instauration du traitement dans 99,9% des cas. Les patientes ont considéré que leur état était très amélioré (échelle PTB) dans 65,7% des cas à M3 et 53,4% (n=519) à M15. Les investigateurs ont considéré (CGI-I) que leurs patientes étaient un peu à très améliorées dans 88% des cas à M3 et 82,2% à M15 (n=470). Le score médian de qualité de vie liée aux symptômes était de 25 à l'inclusion. Il était amélioré (- 10 point) à M3 et est resté stable (différence par rapport à l'inclusion comprise entre -7 et -9) jusqu'à la fin de l'étude. L'intensité de la douleur associée aux fibromes mesurée par EVA (0 à 100) était de 45 à l'inclusion. La diminution médiane pour l'évaluation de l'intensité de la douleur a été de 25 à M3 ; elle a été comprise entre 19 et 23 entre M6 et M15. L'existence d'une indication opératoire n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude ; 38,8% des patientes ont eu au moins une intervention après la fin du traitement par ESMYA. Le délai moyen entre la fin du traitement et la première intervention a été de 11 mois.

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

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

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

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

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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