



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 MAI 2022

rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone
RYEQO 40 mg / 1 mg / 0,5 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical. À l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale, le traitement de 1^{ère} intention du myome symptomatique avec douleur ou saignements, est à visée symptomatique. Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes n'est efficace sur la disparition des myomes.

La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménométrorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes. Trois spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone).

Un risque de méningiome a été confirmé avec l'acétate de chlormadinone (LUTERAN) et le nomégestrol (LUTENYL), qui augmente en fonction de la dose, de la durée de traitement et de l'âge de la patiente. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible. Au-delà, le risque est significativement augmenté. Par conséquent, leur prescription au-delà de 1 an doit être réévaluée annuellement avec l'instauration d'une surveillance par IRM cérébrale. Leur rapport bénéfice/risque est considéré favorable chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les hémorragies fonctionnelles et les ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire.

Le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA ou DONASERT) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles, après recherche et élimination de causes organiques décelables. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est contre-indiqué en cas d'anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine. En raison du risque majoré de complications hémorragiques et d'expulsion, les myomes sous-muqueux sont une contre-indication relative aux dispositifs intra-utérins.

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

L'acide méfénamique (PONSTYL) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles restant inexplicables après enquête étiologique systématique et les dysménorrhées après recherche étiologique.

Selon le CNGOF, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner une réduction des ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique ou le DIU au lévonorgestrel. Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome. La prescription d'un traitement par AINS peut être proposée pour traiter les symptômes des myomes.

Trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH, GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline), ont l'AMM dans le traitement préopératoire des fibromes utérins pour en diminuer la taille et/ou corriger l'anémie. Leur utilisation est réservée aux cas sévères sur une courte durée (3 à 6 mois selon la spécialité) avant une chirurgie programmée en raison de leur profil de tolérance et de leur effet sur la densité minérale osseuse.

Les traitements non médicamenteux sont envisagés en cas d'échec des traitements médicamenteux.

Place du médicament

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) a été supérieur au placebo sur la réduction des saignements liés au fibrome.

En l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu, - de la démonstration de la supériorité de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) versus placebo sur le pourcentage de patientes avec à la fois des pertes sanguines menstruelles < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement (critère de jugement principal) à 24 semaines, - de l'absence de données comparatives versus un comparateur cliniquement pertinent indiqué dans les ménorragies liées au fibrome, alors qu'une telle comparaison était possible, - de l'absence de données robustes sur un éventuel effet de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sur d'autres symptômes liés au fibrome tels que notamment la douleur, la réduction du volume des fibromes, - de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la qualité de vie de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone), alors que cette maladie est identifiée comme ayant un impact sur la qualité de vie, la sexualité et la santé reproductive des femmes, - du profil de tolérance de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) qui apparaît favorable, néanmoins le maximum de recul à 104 semaines de traitement n'a concerné qu'un faible effectif de 32 patientes, la Commission de la transparence considère que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
ISP	RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) a été supérieur au placebo sur la réduction des saignements liés au fibrome. En l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes.
Population cible	La population cible de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est estimée à 284 500 femmes.
Recommandations	► Conditionnements Les conditionnements en boîte de 28 comprimés pelliculés ou en boîte de 3 x 28 comprimés pelliculés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) a obtenu l'AMM le 16 juillet 2021.

Il s'agit d'une association fixe de 3 principes actifs administrés par voie orale dans un seul comprimé, à savoir :

- le rélugolix dosé à 40 mg, un antagoniste de la GnRH qui entraîne une diminution dose-dépendante de la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'antéhypophyse, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion d'oestrogènes et empêche la sécrétion de progestérone. RYEQO confère une contraception adéquate lorsqu'il est pris pendant au moins un mois,
- associé à un oestrogène, l'estradiol dosé à 1 mg,
- et à un progestatif, l'acétate de noréthistérone dosé à 0,5 mg.

Les spécialités disponibles utilisées dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer sont indiquées uniquement dans les saignements (cf paragraphe 05).

02 INDICATIONS

« RYEQO est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. »

03 POSOLOGIE

« Un comprimé de RYEQO doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP). »

Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) avant d'instaurer un traitement par RYEQO (voir rubrique 4.4 du RCP).

Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement.

Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par RYEQO. RYEQO peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les fibromes utérins régressent lorsque la ménopause débute. Il est recommandé de réaliser un examen DXA après un an de traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

Les fibromes utérins (ou myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs mésenchymateuses bénignes monoclonales de l'utérus issues des cellules musculaires lisses. Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Leur présence peut être asymptomatique ou associée à des saignements menstruels importants et/ou prolongés, des sensations douloureuses, de la fatigue, voire une anémie.

La présence de fibrome utérin peut être asymptomatique. Les symptômes, qui peuvent être associés ou non, habituellement attribués aux fibromes sont les suivants :

- ménorragies, ou saignement menstruel excessif et/ou prolongé, avec une augmentation des pertes sanguines menstruelles. Il s'agit du symptôme le plus fréquent. Il peut également s'agir de métrorragies (ou saignements entre les règles),
- anémie en cas de saignements importants et/ou prolongés,
- pesanteur ou douleurs pelviennes, syndrome de masse pelvienne ou pelvi-abdominale, en cas de fibrome volumineux, dysménorrhée,
- symptômes urinaires et/ou perturbation du transit intestinal/constipation par phénomène de compression,
- pathologies de la grossesse (fausse-couches, accouchement prématuré, dysfonctionnement du travail, hémorragies de la délivrance, augmentation des taux de césarienne...),
- altération de la qualité de vie, fatigue chronique, altérations de l'humeur voire dépression.

L'impact des fibromes sur la qualité de vie, la sexualité et la santé reproductive a été souligné par la contribution de l'association de patients et d'usagers.

L'examen abdominal peut indiquer la présence d'une masse ferme dans le bassin. Le diagnostic est confirmé par imagerie, généralement par échographie transvaginale. Les fibromes ont tendance à croître au cours des années chez la femme en âge de procréer puis à régresser après la ménopause en raison de leur caractère hormonodépendant.

La classification échographique des myomes a été définie par la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) en 2011 et revue en 2018 (Munro, 2018¹) (Cf tableau 1).

Tableau 1 : Sous Classification FIGO des fibromes utérins (FU)

FU sous muqueux	Type 0	Intra-cavitaire pédiculé
	Type 1	< 50% intra-mural
	Type 2	≥ 50% intra-mural
	Type 3	100% intramural, touche l'endomètre
Autres FU	Type 4	Intra-mural
	Type 5	Sous-séreux, ≥ 50% intra-mural
	Type 6	Sous-séreux, < 50% intra-mural
	Type 7	Sous-séreux pédiculé
	Type 8	Autre (à spécifier, par ex. cervical)
Hybride Touche à la fois l'endomètre et la couche séreuse	Types 2-5	Sous-muqueux et sous-séreux, chacun avec moins de la moitié du diamètre dans les cavités endométriale et péritonéale respectivement

La classification FIGO a standardisé la terminologie associée à la description des saignements utérins et distingué leurs causes selon leur caractère structurel (PALM ou Polypes, Adénomyomes, Léiomyomes ou myomes utérins, tumeurs Malignes et hyperplasie endométriale atypique) ou non structurel (COEIN, ou Coagulopathies, troubles Ovulatoires, troubles Endométriaux primaires, causes latrogéniques ou Non classifiées dans une autre catégorie).

¹ Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int Gynecol Obstet 2018;143:393-408.

► Prise en charge

Les options thérapeutiques comprennent les traitements médicamenteux, la chirurgie et l'embolisation des artères utérines.

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical². À l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale, le traitement de 1^{ère} intention du myome symptomatique avec douleur ou saignements, est à visée symptomatique². Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes n'est efficace sur la disparition des myomes².

La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménométorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes². Trois spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone).

Un risque de méningiome³ a été confirmé avec l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol, qui augmente en fonction de la dose, de la durée de traitement et de l'âge de la patiente. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible. Au-delà, le risque est significativement augmenté. Par conséquent, leur prescription au-delà de 1 an doit être réévaluée annuellement avec l'instauration d'une surveillance par IRM cérébrale⁴. Leur rapport bénéfice/risque est actuellement considéré comme favorable chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les hémorragies fonctionnelles et les ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire. Une évaluation de leur rapport bénéfice/risque est en cours à l'EMA⁵.

Le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA ou DONASERT) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles, après recherche et élimination de causes organiques décelables. Il est contre-indiqué en cas d'anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine. En raison du risque majoré de complications hémorragiques et d'expulsion, les myomes sous-muqueux sont une contre-indication relative aux dispositifs intra-utérins⁶.

Les spécialités EXACYL et SPOTOF, à base d'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.

L'acide méfénamique (PONSTYL) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles restant inexplicables après enquête étiologique systématique et les dysménorrhées après recherche étiologique.

Selon le CNGOF⁶, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner une réduction des ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique ou le DIU au lévonorgestrel. Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome. La prescription d'un traitement par AINS peut être proposée pour traiter les symptômes des myomes.

Il est à noter qu'une spécialité à base d'ulipristal acétate, un modulateur des récepteurs à la progestérone (ESMYA 5 mg, comprimé), était indiquée dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas

² CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique Actualisation de la prise en charge des myomes. 7 décembre 2011.

³ Tumeurs non cancéreuses dans la plupart des cas, mais susceptibles d'être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

⁴ ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), liées au risque de méningiome. Lettre aux professionnels de santé. Juillet 2021

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/homegestrol-chlormadinone>

⁶ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique Actualisation de la prise en charge des myomes. 7 décembre 2011.

éligibles à la chirurgie⁷. En raison d'un risque rare mais grave d'atteintes hépatiques⁸, la Commission a estimé que son service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (Avis en date du 27 février 2019). Son AMM a par la suite été suspendue en France le 25 mars 2020.

Trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH, GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline), ont l'AMM dans le traitement préopératoire des fibromes utérins pour en diminuer la taille et/ou corriger l'anémie. Leur utilisation est réservée aux cas sévères sur une courte durée (3 à 6 mois selon la spécialité) avant une chirurgie programmée en raison de leur profil de tolérance et de leur effet sur la densité minérale osseuse.

Les traitements non médicamenteux sont envisagés en cas d'échec des traitements médicamenteux.

Les interventions chirurgicales, telles que la myomectomie (retrait du ou des fibrome(s) tout en conservant l'utérus) et l'hystérectomie (ablation de l'utérus totale ou subtotale (avec conservation du col de l'utérus)) peuvent être pratiquées par voie vaginale, coelioscopie ou laparotomie.

L'embolisation des artères utérines consiste à obstruer les artères utérines irriguant les fibromes par l'injection de microbilles sous contrôle radiologique, causer ainsi la nécrose des fibromes. Cette procédure est pratiquée par un radiologue interventionnel sous anesthésie locale.

Le risque de devoir subir une autre intervention existe car un fibrome peut récidiver et/ou de nouveaux fibromes peuvent apparaître après l'intervention. L'embolisation des artères utérines peut affecter la fertilité et l'issue obstétricale avec des complications comme accouchement prématuré, rupture utérine, augmentation du taux de césarienne...

Les fibromes utérins représentent la cause la plus fréquente d'hystérectomie.

Dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer, le besoin est partiellement couvert par les alternatives disponibles à visée symptomatique (progestatifs, acide tranexamique, acide méfénamique). Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments ayant une efficacité sur la disparition des myomes et sur les différents symptômes de la maladie, bien tolérés et améliorant la qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

05.1 Médicaments

L'objectif principal des études cliniques avec RYEQO était d'évaluer son efficacité sur les ménorragies associées aux fibromes. Les spécialités indiquées dans le traitement des ménorragies sont des comparateurs de RYEQO. Il s'agit :

- du progestatif indiqué dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone),
- du dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA ou DONASERT), sauf dans le cas où les fibromes déforment la cavité utérine,
- des médicaments non hormonaux à base d'acide tranexamique (EXACYL, SPOTOF).

⁷ Depuis le 11/01/2021, l'indication d'ESMYA (ulipristal acétate) est le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et / ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.

⁸ Quatre cas d'atteintes hépatiques sévères ayant abouti à une transplantation hépatique, dont trois survenus avant la fin de la première séquence de 3 mois de traitement et d'autres cas d'insuffisance hépatique ont été signalés.

Ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents :

- LUTENYL (nomégestrol) et LUTERAN (chlormadinone) qui ne peuvent être utilisés que lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les hémorragies fonctionnelles et les ménorragies liées aux fibromes en préopératoire, en raison du risque de méningiome⁹ confirmé, leur rapport bénéfice/risque est en cours de réévaluation à l'EMA⁵,
- les agonistes de la GnRH indiqués dans le traitement préopératoire des fibromes utérins associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl) et/ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire (chirurgie endoscopique, chirurgie vaginale). Leur utilisation est réservée aux cas sévères sur une durée limitée à 3 mois pour DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline) et 6 mois pour GONAPEPTYL (triptoréline).
- la spécialité ESMYA (ulipristal acétate) qui était indiquée dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie⁷ pour laquelle la Commission a estimé que le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale^{10,11} ; et dont l'AMM a été suspendue en France en lien avec le risque rare mais grave d'atteintes hépatiques¹².

⁹ Tumeurs non cancéreuses dans la plupart des cas, mais susceptibles d'être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

¹⁰ Avis en date du 27 février 2019

¹¹ Dans l'avis d'extension d'indication d'ESMYA en date du 9 novembre 2016, la Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer 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.

¹² Quatre cas d'atteintes hépatiques sévères ayant abouti à une transplantation hépatique, dont trois survenus avant la fin de la première séquence de 3 mois de traitement et d'autres cas d'insuffisance hépatique ont été signalés.

Tableau 2 : comparateurs cliniquement pertinents

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Progestatifs						
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestone) Biodim	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.	03/02/2016 RI	Important	Sans objet	Oui
MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare SAS	Non	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables)	08/02/2017 RI	Important	Sans objet	Oui
DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter France	Non	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables)	21/04/2021 Inscription	Important	Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence, Mirena dispositif intra- utérin (lévonorgestrel) déjà inscrite	Oui
Acide tranexamique						
EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé 1g/10 ml, solution buvable 0,5 g/5 ml IV, solution injectable (acide tranexamique) Sanofi-Aventis France	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus	12/06/2013 RI	Important	Sans objet	Oui
SPOTOF 500 mg, comprimé pelliculé 1 g/10 ml, solution buvable en ampoule (acide tranéxamique) Laboratoire CDD	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus	07/07/1999	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les interventions chirurgicales comprennent la myomectomie (retrait du ou des fibrome(s) tout en conservant l'utérus) et l'hystérectomie (ablation de l'utérus totale ou subtotale (avec conservation du col de l'utérus)).

La myomectomie par hystéroscopie est le traitement chirurgical de première intention pour la prise en charge des fibromes symptomatiques endocavitaires (type 0, 1 et 2 selon la classification FIGO).

L'embolisation des artères utérines consiste à obstruer les artères utérines irriguant les fibromes par l'injection de microbilles sous contrôle radiologique, pour causer la nécrose des fibromes.

Ces interventions sont envisagées en cas d'échec des traitements médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) dans l'indication de l'AMM évaluée sont :

- la spécialité à base de progestatif indiquée dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone),
- le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA, DONASERT), excepté en cas de fibrome sous muqueux ou déformant la cavité utérine,
- les médicaments non hormonaux à base d'acide tranéxamique (EXACYL, SPOTOF).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	oui	AMM
Allemagne	oui	AMM
Pays-Bas	Non - absence de demande	Sans objet
Belgique	Non - absence de demande	Sans objet
Espagne	Non - absence de demande	Sans objet
Italie	Non - absence de demande	Sans objet

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) repose sur 3 études cliniques de phase III et 1 étude de suivi réalisées chez des femmes ayant des fibromes utérins :

- Deux études de phase III (MVT-601-3001¹³ ou LIBERTY 1 et MVT-601-3002¹³ ou LIBERTY 2) de méthodologie comparable, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo d'une durée de 24 semaines dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de RYEQO versus placebo en termes de ménorragies associées aux fibromes utérins¹⁴.
- Une étude de suivi (MVT-601-3003 ou LIBERTY 3) ayant inclus des patientes ayant préalablement participé aux 24 semaines de traitement en double aveugle de l'une des 2 études LIBERTY 1 et LIBERTY 2, qui ont reçu RYEQO en ouvert durant 28 semaines.
- Une étude (MVT-601-035) de phase III ayant inclus des patientes ayant participé à l'étude de suivi LIBERTY 3 sur 28 semaines et ayant répondu à RYEQO. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 52 semaines (avec évaluation du critère de jugement principal à 24 semaines), ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance au long terme (soit un maximum de 104 semaines) de RYEQO en comparaison du placebo ainsi que l'effet de l'arrêt du traitement (pour les patientes incluses dans le groupe placebo de cette étude).

Toutes ces études ont été réalisées avec l'administration per os d'un comprimé de rélugolix 40 mg et d'une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg, correspondant aux 3 principes actifs inclus dans un comprimé de RYEQO.

Le laboratoire a également fourni les 2 études de phase III qui ne seront pas détaillées car réalisées uniquement au Japon pour l'une et portant sur l'évaluation du rélugolix seul pour l'autre :

- Etude TAK-385-3008 versus placebo portant sur l'évaluation des symptômes de douleur réalisée uniquement au Japon¹⁵,
- Etude TAK-385/CCT-002 rélugolix en monothérapie versus un agoniste de la GnRH, la leuproréline¹⁶.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes versus placebo sur 24 semaines : LIBERTY 1 et LIBERTY 2

Les études LIBERTY 1 et 2 ont des schémas d'étude similaire décrits ci-après :

Référence	MVT-601-3001 (LIBERTY 1) MVT-601-3002 (LIBERTY 2)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03049735 (LIBERTY 1) et NCT03103087 (LIBERTY 2)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) en comparaison du placebo en termes de ménorragies associées aux fibromes utérins.

¹³ Al-Hendy A, Lules AS, Poindexter AN, Venturella R, Villaroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. The New England Journal of Medicine. 2021;384(7):630-42.

¹⁴ Ces 2 études comportaient un groupe rélugolix 40 mg en monothérapie administré pendant 12 semaines suivi par rélugolix 40 mg co-administré avec E2 1 mg et NETA 0,5 mg pendant 12 semaines (dénommé groupe Rélugolix +E2/NETA décalé) ne correspondant pas à l'AMM de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone). Les résultats de ce groupe ne sont pas présentés.

¹⁵ Osuga Y et al. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. Fertility and Sterility Vol. 112, No. 5, November 2019 0015-0282
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.013>

¹⁶ Osuga Y et al. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuporelin Injections for Uterine Leiomyomas A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and Gynecology. 2019, 133, 3 : 423-433

Type de l'étude	Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 7 mars 2017 au 29 avril 2019 (LIBERTY 1) 3 mai 2017 au 10 juillet 2019 (LIBERTY 2)
Principaux critères d'inclusion	- Femme non ménopausée, âgée de 18 à 50 ans inclus ; - Saignements menstruels réguliers d'une durée ≤ 14 jours avec des cycles menstruels de 21 à 38 jours (entre le début d'une période menstruelle jusqu'au début de la suivante), selon l'historique de la patiente, pendant au moins 3 mois avant la visite de sélection n°1 ; - Diagnostic de fibrome utérin confirmé par échographie transvaginale lors de la sélection ; l'image d'au moins un fibrome utérin devait être vérifiée par une relecture centralisée afin de contrôler la présence d'au moins un des critères suivants : - o Présence d'un fibrome sous-séreux, intramural, ou sous-muqueux $< 50\%$ intracavitaire, avec un diamètre ≥ 2 cm (diamètre le plus grand), ou - o Petits fibromes multiples avec un volume utérin total ≥ 130 cm³ Notes : une échographie transabdominale devait être réalisée si l'imagerie de l'utérus ne pouvait pas être effectuée de façon correcte par échographie transvaginale (par exemple en raison d'une grande taille utérine). -Une imagerie par contraste (avec solution saline ou gel) n'était pas nécessaire mais pouvait avoir été réalisée afin de mettre en évidence les fibromes s'ils n'étaient pas visualisés de façon adéquate à l'échographie transvaginale seule. - Ménorragies associées à des fibromes utérins, objectivées par des pertes sanguines ≥ 160 ml au cours d'un cycle ou ≥ 80 ml par cycle pendant deux cycles, mesurés par la méthode de l'hématine alcaline au cours de la période de sélection.
Principaux critères de non inclusion	- Echographie transvaginale et/ou transabdominale lors de la sélection montrant une pathologie autre que des fibromes utérins pouvant être responsables ou ayant contribué aux ménorragies de la patiente, telle que des polypes utérins ou cervicaux ≥ 2 cm, un kyste ovarien simple > 4 cm, un ou des endométriome(s) > 4 cm, ou tout autre trouble gynécologique cliniquement significatif évalué par l'investigateur comme nécessitant d'une évaluation complémentaire et/ou un traitement au cours de l'étude ; Note : Une imagerie par contraste (avec solution saline ou gel) n'était pas nécessaire en routine. L'utilisation de l'imagerie de contraste était requise uniquement lorsque l'endomètre ne pouvait pas être évalué ou lorsqu'il existait des résultats ambigus ou potentiellement menant à la non-inclusion (exemple : masses intra-utérines suspectes, résultats de l'examen endométrial suspect, etc) ; - Croissance rapide des fibromes utérins, selon l'avis de l'investigateur ; - Réalisation d'une myomectomie, d'une ablation laparoscopique par radiofréquence guidée par ultrasons, ou toute autre procédure chirurgicale pour fibromes, une embolisation des artères utérines, des ultrasons guidés par résonnance magnétique ciblés sur les fibromes, ablation de l'endomètre pour saignement utérin anormal, au cours des 6 mois précédant la visite d'observation n°1 ; - Poids dépassant la limite du scanner par méthode DXA ou état excluant un scanner DXA approprié de la colonne lombaire et du fémur proximal (exemple : remplacement bilatéral de la hanche ou du matériel dans la colonne lombaire) ; - Z-score initial de densité minérale osseuse $< -2,0$ sur la colonne, la hanche totale, ou le col du fémur ; - Antécédent d'ostéoporose ou ostéoporose en cours, ou autres maladies métaboliques, hyperparathyroïdie, hyperprolactinémie, hyperthyroïdie, anorexie nerveuse, ou fracture faiblement traumatique (de par la position debout) ou non traumatique (orteil, doigt, crâne, visage et cheville étaient autorisées). Les patientes dont l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie ou l'hyperprolactinémie avait été traitée avec succès et/ou qui répondaient aux critères d'éligibilité pour la DMO étaient autorisés à entrer dans l'étude.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	L'étude comportait une période de sélection (jusqu'à environ 13 semaines), une période de traitement randomisée (de 24 semaines) et une période de suivi (environ

30 jours). Des visites de suivi non programmées pouvaient être mises en place pour les patientes ayant des problèmes de tolérance.

Environ 390 femmes avec des ménorragies associées à des fibromes utérins ont été évaluées en vue d'une randomisation. Au cours de la période d'observation, un diagnostic de fibrome utérin a été confirmé par échographie transvaginale revue de façon centrale (avec ou sans échographie transabdominale). Le volume des pertes sanguines menstruelles a été déterminé en utilisant la méthode à l'hématine alcaline¹⁷. Une ménorragie était définie comme un volume des saignements ≥ 80 mL par cycle pendant 2 cycles ou ≥ 160 mL pendant un cycle. Les femmes avec une anémie microcytaire liée à une carence en fer et avec une hémoglobine ≥ 8 g/dL et ≤ 10 g/dL au cours de la période d'étude ont reçu du fer par voie orale ou parentérale afin d'être éligibles.

Les femmes répondant aux critères d'éligibilité à l'issue de la période de sélection ont été randomisées avec un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir en aveugle une fois par jour :

- rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg (correspondant aux principes actifs de RYEQO),
- rélugolix 40 mg en comprimé en monothérapie pendant 12 semaines suivi par rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg pendant 12 semaines (dénommé groupe Rélugolix +E2/NETA décalé)¹⁸,
- placebo pendant 24 semaines.

La randomisation a été stratifiée par région géographique (Amérique du Nord versus reste du monde) selon les volumes de ménorragie à l'inclusion (< 225 mL versus ≥ 225 mL), évalués par la méthode à l'hématine alcaline.

Entre la visite initiale à J1 et la visite à la semaine 24, les patientes effectuaient une visite chaque mois. Lors de la visite d'observation et des visites à 12 et 24 semaines, les patientes devaient effectuer un examen de DMO via une mesure par absorpsiométrie de photons x à deux longueurs d'onde (DXA). Une biopsie de l'endomètre et une échographie transvaginale (avec ou sans échographie transabdominale) étaient réalisées lors de l'observation et à la semaine 24. Des protections périodiques féminines standardisées et validées pour une analyse à l'hématine alcaline ont été fournies aux patientes pour une utilisation au cours de l'étude. Les protections utilisées ont été recueillies en vue d'une évaluation de la perte de sang par la méthode de l'hématine alcaline¹⁷. Des échantillons de sang en vue de l'hémogramme complet et de l'analyse biochimiques sanguine ont été prélevés mensuellement, et les volumes des fibromes utérins ont été évalués lors de la visite d'observation et lors de celle à la 24^{ème} semaine par échographie transvaginale/transabdominale. Les patientes renseignaient des cahiers électroniques de suivi quotidiennement enregistrant l'observance au traitement, les saignements menstruels, l'utilisation de protections féminines, les douleurs associées aux fibromes utérins mesurées par l'échelle NRS (numerical rating scale), et l'utilisation de traitements antalgiques pour soulager la douleur en lien avec les fibromes utérins. Des questionnaires de qualité de vie ont été remplis sur le site de l'étude, incluant le questionnaire d'impact de la ménorragie (MIQ Menorrhagia Impact Questionnaire) à l'inclusion et aux semaines 4, 8, 12, 16 et 24, le questionnaire UFS-QoL (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life) à l'inclusion et à la semaine 12, le questionnaire EQ-5D-5L (European Quality of Life Five-Dimension Five-Level) à l'inclusion et à la semaine 24 et le questionnaire d'appréciation globale du patient (PGA Patient Global Assessments) à l'inclusion et aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24.

La tolérance a été évaluée tout au long de l'étude.

Un comité indépendant externe pour le suivi des données et de la tolérance (DSMB data and safety monitoring board) a été constitué afin de revoir les analyses périodiques de tolérance, incluant les évaluations de DMO.

¹⁷ Hallberg and Nilsson 1964, Hallberg et al. 1966.

¹⁸ Ne correspondant pas à RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone)

Les patientes ayant terminé l'étude et répondant à l'ensemble des critères d'éligibilité avaient l'opportunité de participer à une phase de suivi en ouvert de 28 semaines (étude MVT-601-3003) au cours de laquelle les patientes recevaient du RYEQO.

Le schéma de l'étude est décrit dans la figure ci-après.

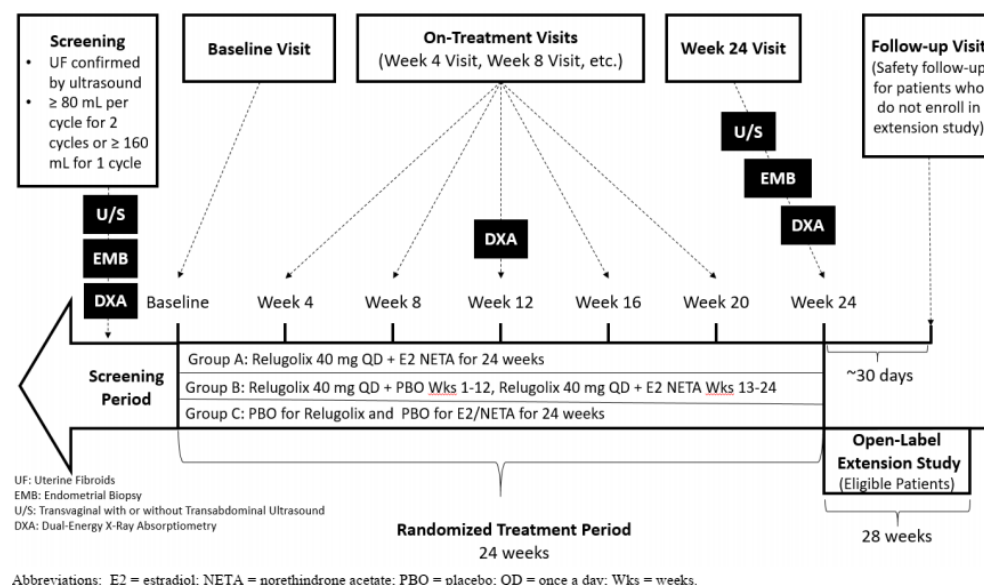


Figure 1 : schéma de l'étude

Traitements étudiés

Les patientes ont été randomisées pour recevoir l'un des 3 traitements par voie orale en aveugle :

- RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) : rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant estradiol 1 mg et acétate de noréthistérone 0,5 mg pendant 24 semaines ;
- Traitement rélugolix +E2¹⁹/NETA²⁰ décalé¹⁸ : rélugolix 40 mg en comprimé plus une gélule de placebo pendant 12 semaines suivi par rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant estradiol 1 mg et acétate de noréthistérone 0,5 mg pendant 12 semaines ;
- Un comprimé de placebo + une gélule de placebo pendant 24 semaines.

Critère de jugement principal

Proportion de patientes ayant atteint un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et une diminution d'au moins 50% de ce volume moyen par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Proportion de femmes ayant atteint une aménorrhée au cours des 35 derniers jours de traitement ;
- Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume des pertes sanguines menstruelles ;
- Variation entre l'inclusion et la semaine 24 du score de l'échelle BPD (Bleeding and Pelvic Discomfort), mesuré par l'UFS-QoL (question 1, 2 et 5) ;
- Proportion de femmes présentant une hémoglobinémie inférieure à 10,5 g/dL à l'inclusion et atteignant une augmentation ≥ 2 g/dL entre l'inclusion et la semaine 24 ;

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :

- Proportion de femmes atteignant un score NRS maximum ≤ 1 pour les fibromes utérins douloureux au cours des 35 derniers jours de traitement dans le sous-échantillon de femmes avec un score de douleur maximal ≥ 4 au cours des 35 jours précédant la randomisation ;
- Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume du plus gros fibrome utérin ;
- Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume utérin.

¹⁹ estradiol

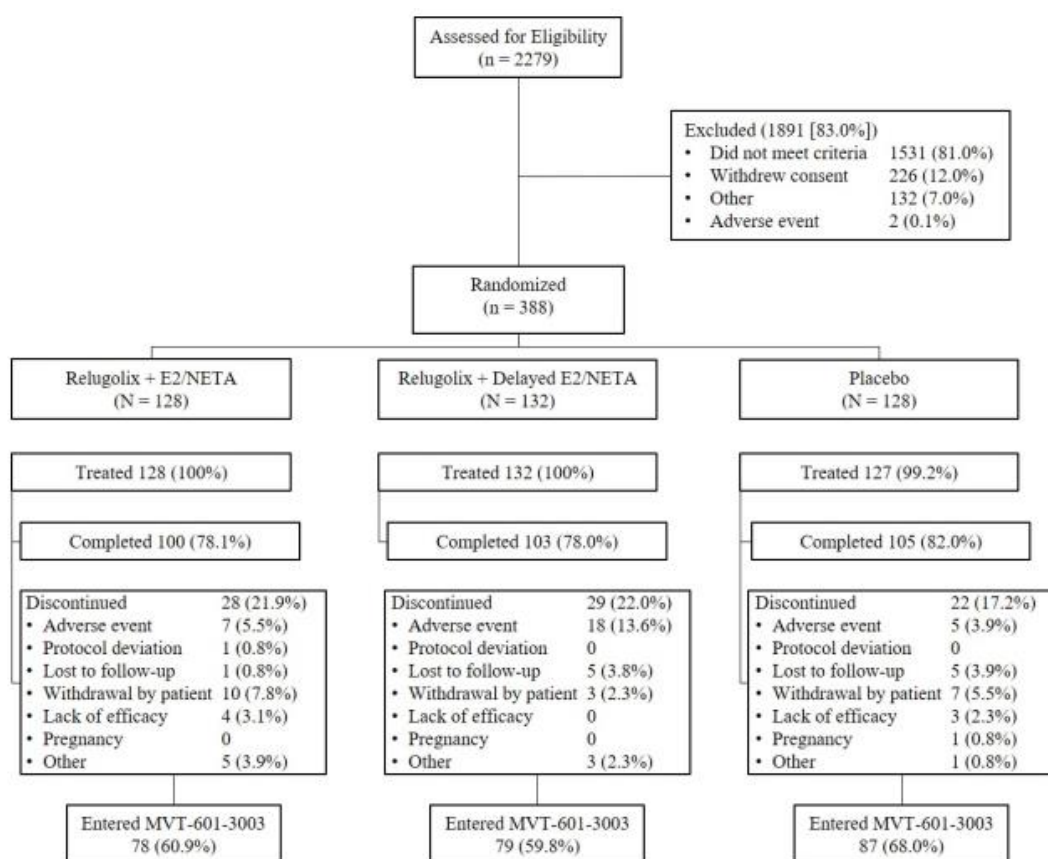
²⁰ acétate de noréthistérone

	<u>Qualité de vie :</u> Variation entre l'inclusion et la semaine 24 de l'échelle EQ-5D-5L.
Taille de l'échantillon	La détermination de la taille d'échantillon reposait sur les hypothèses suivantes : - taux d'erreur de type I bilatéral : 0,05 ; - randomisation : 1 : 1 : 1 ; - taux de réponders sous placebo : 25% ; - Différence en termes de taux de patients réponders entre le groupe RYEQO et le groupe placebo : 30% ; En prenant l'hypothèse d'un taux d'abandon de 20%, environ 130 femmes dans le groupe RYEQO et 130 femmes dans le groupe placebo pourrait apporter une puissance d'au moins 99% avec un degré de significativité bilatéral de 0,05 pour détecter une différence de 30% en termes de taux de patientes répondeuses entre le groupe RYEQO et le groupe placebo pour le critère principal. Avec 130 patientes supplémentaires dans le groupe Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸, le nombre total de patientes à inclure dans l'essai a été estimé à 390.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse : - Population ITT modifiée (mITT) : population définie comme l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose des traitements à l'étude. Les analyses d'efficacité ont été effectuées par groupe de traitements selon la randomisation - Population PP (per protocole) : population définie comme les patientes de la population mITT ne présentant aucune déviation importante au protocole - Population de la tolérance : population définie comme l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements à l'étude. Les données de tolérance ont été analysées par groupe de traitement selon le traitement reçu actuel (et non le traitement randomisé) Les analyses d'efficacité ont été conduites dans la population mITT selon l'attribution au traitement randomisé. Les analyses stratifiées ont inclus les facteurs de stratification de la randomisation. Les analyses primaires et secondaires hiérarchisées d'efficacité ont été effectuées à un taux alpha global de 0,05 (bilatéral), comparant RYEQO au placebo. Un test a été considéré statistiquement significatif si la valeur de p bilatérale était inférieure à 0,05. <u>Critère de jugement principal d'efficacité :</u> Le critère de jugement principal d'efficacité comparant le groupe RYEQO au groupe placebo dans la population mITT a été analysé en utilisant le test statistique de Cochran-Mantel-Haenszel pour les proportions stratifiées selon le volume de sang menstruel moyen lors de l'observation à l'inclusion, mesuré selon la méthode de l'hématine alcaline (<225 mL versus ≥ 225 mL) et selon la région géographique (Amérique du Nord versus reste du monde). Des analyses de sensibilité ainsi que des analyses en sous-groupes exploratoires étaient prévues. <u>Critères de jugement secondaires clés :</u> Si le critère de jugement principal atteignait une valeur de $p < 0,05$, les 7 critères de jugement secondaires clés étaient testés de façon séquentielle. Pour que le groupe RYEQO soit jugé supérieur au groupe placebo pour les critères de jugement secondaires, la valeur de p bilatérale devait être inférieure à 0,05 pour ce critère de jugement secondaire. Si la valeur de p était $< 0,05$ pour le 4^{ème} critère (proportion de femmes avec une hémoglobine ≤ 10,5 g/dL à l'inclusion ayant montré une augmentation > 2 g/dL entre l'inclusion et la semaine 24), les 3 derniers critères étaient testés en utilisant la procédure par étape de Hochberg.

7.1.1.1 Résultats de l'étude versus placebo sur 24 semaines (LIBERTY 1)

► Effectifs

Au total, 388 patientes ont été randomisées : 128 patientes dans le groupe RYEQO, 132 patientes dans le groupe rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ et 128 patientes dans le groupe placebo.



Abbreviations: E2 = estradiol; ICF = informed consent form; n = number of patients; NETA = norethindrone acetate.

Figure 2 : Etude LIBERTY 1 : Disposition des patientes

► Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Le résumé des caractéristiques démographiques est présenté dans le tableau ci-après. L'âge moyen des patientes était de 42,0 ans (ET : 5,38).

Tableau 3 : Etude LIBERTY 1 : Résumé des caractéristiques démographiques (population mITT)

	RYEQO (N = 128)	Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ (N = 132)	Placebo (N = 127)	Total (N = 387)
Age, ans				
Moyenne (ET)	42,5 (4,99)	41,3 (5,39)	42,2 (5,70)	42,0 (5,38)
Catégorie d'âge, n (%)				
< 40 ans	30 (23,4)	49 (37,1)	36 (28,3)	115 (29,7)
> 40 ans	98 (76,6)	83 (62,9)	91 (71,7)	272 (70,3)
IMC (kg/m ²)				
Moyenne (ET)	31,43 (7,63)	31,36 (7,29)	32,29 (7,53)	31,69 (7,47)
DMO (g/cm ²), moyenne (ET)				
Colonne lombaire (L1-L4)	1,12 (0,17)	1,21 (0,19)	1,23 (0,17)	1,20 (0,18)
Hanche totale	1,03 (0,15)	1,06 (0,15)	1,07 (0,15)	1,05 (0,15)
Antécédent de grossesse, n (%)				
Oui	101 (78,9)	110 (83,3)	103 (81,1)	314 (81,1)
Non	27 (21,1)	22 (16,7)	24 (18,9)	73 (18,9)

L'IMC moyen était de 31,69 kg/m². La DMO moyenne était de 1,20 g/cm² sur la colonne lombaire. Une majorité des patientes (81%) avaient eu au moins une grossesse. Les caractéristiques liées à la maladie sont décrites dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Etude LIBERTY 1 : Résumé des caractéristiques liées à la maladie (population mITT)

	RYEQO (N = 128)	Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ (N = 132)	Placebo (N = 127)	Total (N = 387)
Volume des ménorragies, mL				
Moyen (ET)	239,44 (180,292)	228,89 (159,623)	218,76 (125,039)	229,05 (156,576)
Volume des ménorragies^a, n (%)				
< 225	84 (65,6)	86 (65,2)	85 (66,9)	255 (65,9)
≥ 225	44 (34,4)	46 (34,8)	42 (33,1)	132 (34,1)
Volume des ménorragies, n (%)				
< 160	40 (31,3)	40 (30,3)	46 (36,2)	126 (32,6)
≥ 160	88 (68,8)	92 (69,7)	81 (63,8)	261 (67,4)
Hémoglobininémie (g/dL)				
Moyenne (ET)	11,24 (1,563)	11,13 (1,653)	11,40 (1,357)	11,25 (1,531)
Hémoglobininémie, n (%)				
< 8	2 (1,6)	4 (3,0)	0	6 (1,6)
≥ 8 - < 10,5	39 (30,5)	39 (29,5)	28 (22,0)	106 (27,4)
≥ 10,5 - < 12	39 (30,5)	50 (37,9)	56 (44,1)	145 (37,5)
≥ 12	48 (37,5)	39 (29,5)	43 (33,9)	130 (33,6)
Volume du fibrome utérin (cm³)				
Moyen (ET)	71,88 (128,070)	93,83 (143,781)	71,78 (123,986)	79,32 (132,414)
Volume du fibrome utérin, n (%)				
< 25 cm ³	64 (50,0)	53 (40,2)	61 (48,0)	178 (46,0)
≥ 25 cm ³	63 (49,2)	78 (59,1)	66 (52,0)	207 (53,5)
Manquant	1 (0,8)	1 (0,8)	0	2 (0,5)
Volume utérin (cm³)				
Moyen (ET)	379,08 (316,843)	469,86 (427,943)	397,79 (324,860)	416,28 (362,299)
Volume utérin, n (%)				
< 300 cm ³	74 (57,8)	57 (43,2)	64 (50,4)	195 (50,4)
≥ 300 cm ³	53 (41,4)	75 (56,8)	63 (49,6)	191 (49,4)
Manquant	1 (0,8)	0	0	1 (0,3)
Chirurgie du fibrome utérin, n (%)				
Oui	20 (15,6)	15 (11,4)	13 (10,2)	48 (12,4)
Non	108 (84,4)	117 (88,6)	114 (89,8)	339 (87,6)
Durée d'évolution des fibromes utérins, n (%)				
< 1 an	32 (25,0)	32 (24,2)	30 (23,6)	94 (24,3)
≥ 1 à < 3 ans	34 (26,6)	34 (25,8)	21 (16,5)	89 (23,0)
≥ 3 à < 5 ans	19 (14,8)	17 (12,9)	21 (16,5)	57 (14,7)
≥ 5 à < 10 ans	20 (15,6)	23 (17,4)	27 (21,3)	70 (18,1)
≥ 10 ans	23 (18,0)	24 (18,2)	26 (20,5)	73 (18,9)
Manquant	0	2 (1,5)	2 (1,6)	4 (1,0)
UFS-QoL (sous-échelle BPD)				
Moyen (ET)	66,80 (22,083)	68,51 (22,864)	71,40 (21,274)	68,90 (22,115)
Evaluation globale par la patiente pour l'état fonctionnel et la limitation des activités liés au fibrome utérin, n (%)				
Aucune limitation	10 (7,8)	15 (11,4)	7 (5,5)	32 (8,3)
Limitation légère	19 (14,8)	17 (12,9)	21 (16,5)	57 (14,7)
Limitation modérée	28 (21,9)	30 (22,7)	26 (20,5)	84 (21,7)
Beaucoup de limitations	34 (26,6)	28 (21,2)	34 (26,8)	96 (24,8)
Limitation extrême	5 (3,9)	14 (10,6)	12 (9,4)	31 (8,0)
Manquant	32 (25,0)	28 (21,2)	27 (21,3)	87 (22,5)
Evaluation globale par la patiente des symptômes liés au fibrome utérin, n (%)				
Non sévère	0	5 (3,8)	2 (1,6)	7 (1,8)
Légèrement sévère	12 (9,4)	12 (9,1)	10 (7,9)	34 (8,8)
Modérément sévère	36 (28,1)	31 (23,5)	36 (28,3)	103 (26,6)
Très sévère	34 (26,6)	37 (28,0)	35 (27,6)	106 (27,4)
Extrêmement sévère	14 (10,9)	19 (14,4)	17 (13,4)	50 (12,9)
Manquant	32 (25,0)	28 (21,2)	27 (21,3)	87 (22,5)
Douleur maximale selon l'échelle numérique NRS, n (%)				
< 4	43 (33,6)	43 (32,6)	31 (24,4)	117 (30,2)
≥ 4	84 (65,6)	89 (67,4)	95 (74,8)	268 (69,3)
Manquant	1 (0,8)	0	1 (0,8)	2 (0,5)

^a La catégorie de volume des ménorragies à l'inclusion a été calculée sur la base du volume des ménorragies observé et utilisé dans les analyses stratifiées.

Antécédents médicaux spécifiques liés au fibrome utérin

Une minorité de patientes (14,2%) avait un antécédent de procédures spécifiques liées au fibrome utérin dont la myomectomie était la plus fréquente chez 10,9% des patientes.

Un taux de 6,7% des patientes avait un antécédent de traitement spécifique du fibrome utérin, dont 2,1% un traitement par contraception œstroprogestative.

► Critère de jugement principal (population mITT)

La supériorité du groupe RYEQO a été démontrée versus placebo avec 94 patientes (73,44%) du groupe RYEQO ayant eu un volume moyen des pertes sanguines menstruelles < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement, versus 24 patientes (18,90%) dans le groupe placebo.

Tableau 5 : Etude LIBERTY 1 : proportion de patientes répondeuses à la semaine 24 (population mITT)

	RYEQO (N = 128)	Placebo (N = 127)
Nombre (%) de répondeuses	94 (73,44)	24 (18,90)
[IC95%]	[64,91 ; 80,85]	[12,50 ; 26,80]
Différence par rapport au placebo [IC95%]	54,54 [44,30 ; 64,78]	
Valeur p	< 0,0001	

Les résultats des analyses de sensibilité étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 6.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés analysés selon la procédure de Hochberg sont présentés dans le tableau 6.

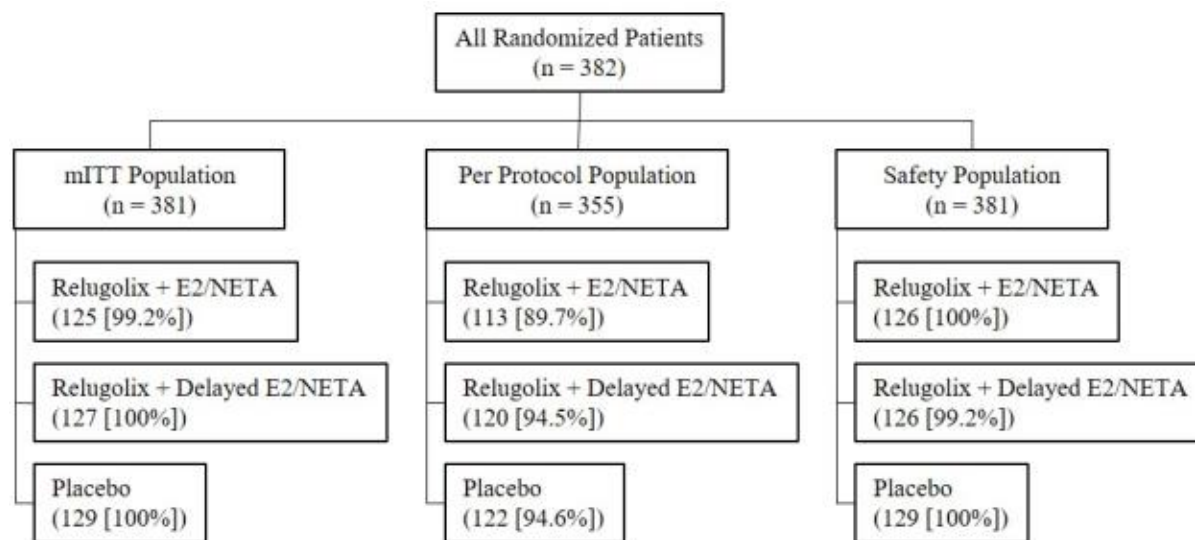
Tableau 6 : Etude LIBERTY 1 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires clés (population mITT)

Définition du critère	RYEQO (N = 128)	Placebo (N = 127)	Différence (IC95%) p
Critères de jugement secondaires hiérarchisés			
1. Proportion de femmes ayant atteint l'aménorrhée au cours des 35 derniers jours de traitement	67 (52,34%)	7 (5,51%)	46,83% [44,30 ; 64,78] < 0,0001
2. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume des saignements menstruels	-84,3 (4,72)	-23,2 (4,61)	-61,1 [-73,5 ; -48,6] < 0,0001
3. Variation entre l'inclusion et la semaine 24 du score de l'échelle BPD (Bleeding and Pelvic Discomfort), mesuré par l'UFS-QoL (question 1, 2 et 5)	-45,0 (2,88)	-16,1 (2,81)	-28,9 [-36,3 ; -21,5] < 0,0001
4. Proportion de femmes avec une hémoglobininémie inférieure à 10,5 g/dL à l'inclusion et atteignant une augmentation $\geq$ 2 g/dL entre l'inclusion et la semaine 24	15 (50,00%)	5 (21,74%)	28,26% [3,68 ; 52,84] 0,0377
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés analysés selon la procédure de Hochberg			
5. Proportion de femmes atteignant un score NRS maximum $\leq$ 1 pour les fibromes utérins douloureux au cours des 35 derniers jours de traitement dans le sous-groupe de femmes avec un score maximal de douleur $\geq$ 4 au cours des 35 jours précédant la randomisation	n = 25/58 (43,10%)	n = 7/69 (10,14%)	32,96% [18,36 ; 47,56] < 0,0001
6. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume du plus gros fibrome utérin	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-12,1 [-26,3 ; 2,0] NS
7. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume utérin	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-15,1 [-23,0 ; -7,3] 0,0002

7.1.1.2 Résultats de l'étude versus placebo sur 24 semaines (LIBERTY 2)

► Effectifs

Au total, 382 patientes ont été randomisées : 126 patientes dans le groupe RYEQO, 127 patientes dans le groupe Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸, 129 patientes dans le groupe placebo.



Abbreviations: E2 = estradiol; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients; NETA = norethindrone acetate.

Figure 3 : Etude LIBERTY 2 : Disposition des patientes

► Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Le résumé des caractéristiques démographiques est présenté dans le tableau ci-après. L'âge moyen des patientes était de 42,1 ans (ET : 5,29).

Tableau 7 : LIBERTY 2 : Résumé des caractéristiques démographiques (population mITT)

	RYEQO (N = 125)	Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ (N = 127)	Placebo (N = 129)	Total (N = 381)
Age, ans				
Moyenne (ET)	42,4 (5,38)	42,1 (5,25)	41,8 (5,26)	42,1 (5,29)
Catégorie d'âge, n (%)				
< 40 ans	32 (25,6)	39 (30,7)	42 (32,6)	113 (29,7)
> 40 ans	93 (74,4)	88 (69,3)	87 (67,4)	268 (70,3)
IMC (kg/m ²)				
Moyenne (ET)	30,97 (6,61)	30,78 (5,73)	32,06 (7,60)	31,27 (6,70)
DMO (g/cm ²), moyenne (ET)				
Colonne lombaire (L1-L4)	1,22 (0,17)	1,22 (0,18)	1,24 (0,16)	1,23 (0,17)
Hanche totale	1,06 (0,14)	1,06 (0,15)	1,07 (0,13)	1,06 (0,14)
Antécédent de grossesse, n (%)				
Oui	103 (82,4)	105 (82,7)	108 (83,7)	316 (82,9)
Non	22 (17,6)	22 (17,3)	21 (16,3)	65 (17,1)

L'IMC moyen était de 31,27 kg/m². La DMO moyenne était de 1,23 g/cm² sur la colonne lombaire. Un taux de 83% des patientes avaient eu au moins une grossesse.

Les caractéristiques liées à la maladie sont décrites dans le tableau ci-après.

Tableau 8 : Etude LIBERTY 2 : Résumé des caractéristiques spécifiques liées à la maladie (population mITT)

	RYEQO (N = 125)	Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ (N = 127)	Placebo (N = 129)	Total (N = 381)
Volume de perte de sang menstruel, mL				
Moyen (ET)	246,72 (186,03)	227,41 (134,35)	211,75 (129,90)	228,45 (152,21)
Volume de ménorragie, n (%)				
< 225	80 (64,0)	80 (63,0)	86 (66,7)	246 (64,6)
≥ 225	45 (36,0)	47 (37,0)	43 (33,3)	135 (35,4)
Volume de ménorragie, n (%)				
< 160	46 (36,8)	45 (35,4)	55 (42,6)	146 (38,3)
≥ 160	79 (63,2)	82 (64,6)	74 (57,4)	235 (61,7)
Hémoglobininémie (g/dL)				
Moyenne (ET)	11,34 (1,46)	11,10 (1,63)	11,05 (1,57)	11,16 (1,56)
Hémoglobininémie, n (%)				
< 8	1 (0,8)	4 (3,1)	5 (3,9)	10 (2,6)
≥ 8 - < 10,5	38 (30,4)	39 (30,7)	41 (31,8)	118 (31,0)
≥ 10,5 - < 12	40 (32,0)	44 (34,6)	48 (37,2)	132 (34,6)
≥ 12	46 (36,8)	40 (31,5)	35 (27,1)	121 (31,8)
Volume des fibromes utérins (cm³)				
Moyen (ET)	73,67 (126,68)	78,90 (157,48)	74,11 (123,01)	75,56 (136,24)
Volume des fibromes utérins, n (%)				
< 25 cm ³	59 (47,2)	52 (40,9)	58 (45,0)	169 (44,4)
≥ 25 cm ³	66 (52,8)	75 (59,1)	71 (55,0)	212 (55,6)
Volume utérin (cm³)				
Moyen (ET)	387,73 (344,02)	402,65 (371,11)	407,85 (402,02)	399,52 (372,56)
Volume utérin, n (%)				
< 300 cm ³	74 (59,2)	72 (56,7)	65 (50,4)	211 (55,4)
≥ 300 cm ³	51 (40,8)	55 (43,3)	64 (49,6)	170 (44,6)
Chirurgie du fibrome utérin, n (%)				
Oui	11 (8,8)	15 (11,8)	11 (8,5)	37 (9,7)
Non	114 (91,2)	112 (88,2)	118 (91,5)	344 (90,3)
Durée de la maladie pour fibromes utérins, n (%)				
< 1 an	31 (24,8)	29 (22,8)	30 (23,3)	90 (23,6)
≥ 1 à < 3 ans	27 (21,6)	30 (23,6)	29 (22,5)	86 (22,6)
≥ 3 à < 5 ans	19 (15,2)	13 (10,2)	16 (12,4)	48 (12,6)
≥ 5 à < 10 ans	26 (20,8)	28 (22,0)	22 (17,1)	76 (19,9)
≥ 10 ans	22 (17,6)	27 (21,3)	30 (23,3)	79 (20,7)
Manquant	0	0	2 (1,6)	2 (0,5)
UFS-QoL (sous-échelle BPD)				
Moyen (ET)	70,66 (20,81)	72,00 (22,91)	70,01 (20,26)	70,89 (21,31)
Evaluation globale par la patiente pour l'état fonctionnel lié au fibrome utérin, n (%)				
Aucune limitation	6 (4,8)	12 (9,4)	9 (7,0)	27 (7,1)
Limitation légère	15 (12,0)	17 (13,4)	9 (7,0)	41 (10,8)
Limitation modérée	38 (30,4)	33 (26,0)	42 (32,6)	113 (29,7)
Beaucoup de limitation	36 (28,8)	31 (24,4)	31 (24,0)	98 (25,7)
Limitation extrême	12 (9,6)	16 (12,6)	20 (15,5)	48 (12,6)
Manquant	18 (14,4)	18 (14,2)	18 (14,0)	54 (14,2)
Evaluation globale par la patiente pour les symptômes liés au fibrome utérin, n (%)				
Non sévère	2 (1,6)	3 (2,4)	4 (3,1)	9 (2,4)
Légèrement sévère	11 (8,8)	7 (5,5)	7 (5,4)	25 (6,6)
Modérément sévère	32 (25,6)	37 (29,1)	37 (28,7)	106 (27,8)
Très sévère	41 (32,8)	42 (33,1)	38 (29,5)	121 (31,8)
Extrêmement sévère	21 (16,8)	20 (15,7)	25 (19,4)	66 (17,3)
Manquant	18 (14,4)	18 (14,2)	18 (14,0)	54 (14,2)
Douleur maximale selon l'échelle numérique NRS, n (%)				
< 4	30 (24,0)	35 (27,6)	31 (24,0)	96 (25,2)
≥ 4	93 (74,4)	92 (72,4)	95 (73,6)	280 (73,5)
Manquant	2 (1,6)	0	3 (2,3)	5 (1,3)

Un taux de 10,8% des patientes avaient un antécédent de procédures spécifiques liées au fibrome utérin, dont la myomectomie était la plus fréquente chez 8,7%.

Une minorité de patientes (5,5%) avaient un antécédent de traitement spécifique du fibrome utérin, dont 1,3 % traitées par contraception œstroprogestative et 1,3% traitées par agoniste de la GnRH.

► Critère de jugement principal (population mITT)

La supériorité du groupe RYEQO a été démontrée par rapport au placebo avec 89 patientes (71,20%) ayant un volume de ménorragie < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement, contre 19 patientes (14,73%) dans le groupe placebo.

Tableau 9 : Etude LIBERTY 2 : proportion de patientes répondeuses à la semaine 24 (population mITT)

	RYEQO (N = 125)	Placebo (N = 129)
Nombre (%) de répondeuses [IC95%]	89 (71,20) [62,42 ; 78,95]	19 (14,73) [9,11 ; 22,04]
Différence par rapport au placebo [IC95%]	56,47% [46,45 ; 66,49]	
p	<0,0001	

Les résultats des analyses de sensibilité étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 10.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés testés selon la procédure de Hochberg sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Etude LIBERTY 2 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires clés (population mITT)

Définition du critère	RYEQO (N = 125)	Placebo (N = 129)	Différence (IC95%) p
Critères de jugement secondaires hiérarchisés			
1. Proportion de femmes ayant atteint l'aménorrhée au cours des 35 derniers jours de traitement	63 (50,40%)	4 (3,10%)	47,30% [38,04 ; 56,56] < 0,0001
2. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume moyen de saignements menstruels	-84,3 (5,45)	-15,1 (5,47)	-69,2 [-84,1 ; -54,3] < 0,0001
3. Variation entre l'inclusion et la semaine 24 du score de l'échelle BPD (Bleeding and Pelvic Discomfort), mesuré par l'UFS-QoL (question 1, 2 et 5)	-51,7 (2,89)	-18,3 (2,93)	-33,4 [-41,2 ; -25,5] < 0,0001
4. Proportion de femmes atteignant un score NRS maximum ≤ 1 pour les fibromes utérins douloureux au cours des 35 derniers jours de traitement dans le sous-groupe de femmes avec un score maximal de douleur ≥ 4 au cours des 35 jours précédant la randomisation	n = 32/68 (47,06%)	n = 14/82 (17,07%)	29,99% [15,60 ; 44,38] < 0,0001
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés analysés selon la procédure de Hochberg			
5. Proportion de femmes présentant une hémoglobininémie inférieure à 10,5 g/dL à l'inclusion et atteignant une augmentation ≥ 2 g/dL entre l'inclusion et la semaine 24	19 (61,29%)	2 (5,41%)	55,88% [37,25 ; 74,52] < 0,0001
6. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 volume du plus gros fibrome utérin	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)	-10,0 [-25,8 ; 5,8] NS
7. Variation (%) entre l'inclusion et la semaine 24 du volume utérin	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)	-12,2 [-21,3 ; -3,2] 0,0078

7.1.2 Etude de suivi en ouvert sur 28 semaines (LIBERTY 3)

Référence	Etude de suivi LIBERTY 3
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03412890
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement (incluant les 24 semaines de traitement des études LIBERTY 1 et LIBERTY 2)
Type de l'étude	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, non contrôlée, de suivi à long terme, incluant des patientes ayant complété leur participation à l'une des 2 études randomisées, contrôlées versus placebo (LIBERTY 1 ou LIBERTY 2).
Date et durée de l'étude	Date de recrutement : 05/12/2017 (1 ^{ère} patiente incluse) Date de fin de suivi pour la dernière patiente : 24/01/2020 Etude multicentrique, conduite dans 149 sites dans les pays suivants : Etats-Unis, Belgique, Brésil, Chili République Tchèque, Hongrie, Italie, Pologne et Afrique du Sud
Principaux critères d'inclusion	- Patientes ayant participé à l'une des études LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 et complété les 24 semaines de traitement à l'étude, - N'étant pas susceptible de subir une chirurgie gynécologique ou relative à l'ablation de fibromes utérins pendant la période de l'étude (incluant la période de suivi de tolérance) - Ayant un test urinaire de grossesse négatif à la semaine 24 (correspondant à la visite d'inclusion pour l'étude LIBERTY 3) - Ayant donné son accord pour utiliser des méthodes contraceptives non hormonales et acceptables pendant la période de traitement en ouvert et pendant au moins 30 jours après la dernière dose de traitement (sauf exceptions listées dans le protocole).
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédent de myomectomie, ablation par radiofréquence guidée par échographie par voie laparoscopique ou toute autre procédure chirurgicale pour fibromes utérins, embolisation des artères utérines, ultrasons focalisés de haute énergie guidés par imagerie par résonance magnétique, ablation de l'endomètre en raison de saignements anormaux à tout moment pendant les études LIBERTY 1 ou LIBERTY 2. - Poids excédant la limite pour la réalisation de l'ostéodensitométrie ou toute autre condition empêchant la réalisation d'une mesure correcte au niveau vertébral ou fémoral (prothèse bilatérale de hanche, matériel vertébral au niveau lombaire). - Z-score < -2,0 ou diminution $\geq 7\%$ de la DMO entre l'inclusion de l'étude LIBERTY 1 ou 2 et l'inclusion de l'étude LIBERTY 3 au niveau lombaire, hanche totale ou col fémoral. - Toute contre-indication à un traitement par E2/NETA, incluant les suivants : - o Antécédent connu ou suspecté de cancer du sein - o Tumeur oestrogéno-dépendante connue ou suspectée - o Evènement thromboembolique veineux ou embolie pulmonaire, ou antécédent de ces 2 pathologies avant la visite de la semaine 24/visite d'inclusion - o Evènement thromboembolique artériel incluant AVC et IDM ou antécédent de pathologie de ce type - o Réaction anaphylactique connue ou angioœdème ou hypersensibilité à l'E2 ou NETA - o Déficit connu en protéine C, protéine S ou antithrombine ou autre thrombophilie connue, incluant le facteur V de Leiden - o Migraine avec aura - o Antécédent de porphyrie - Critère d'exclusion des études initiales (LIBERTY 1 ou LIBERTY 2).
Schéma de l'étude	La sélection des patientes et les examens à l'inclusion étaient réalisés lors de la même visite, soit la visite de la semaine 24 de l'étude initiale et correspondant à la visite d'inclusion pour l'étude LIBERTY 3. Les patientes recevaient leur dernière dose de traitement de l'étude initiale le jour précédant la visite de la semaine 24 et recevaient ensuite à la visite de la semaine

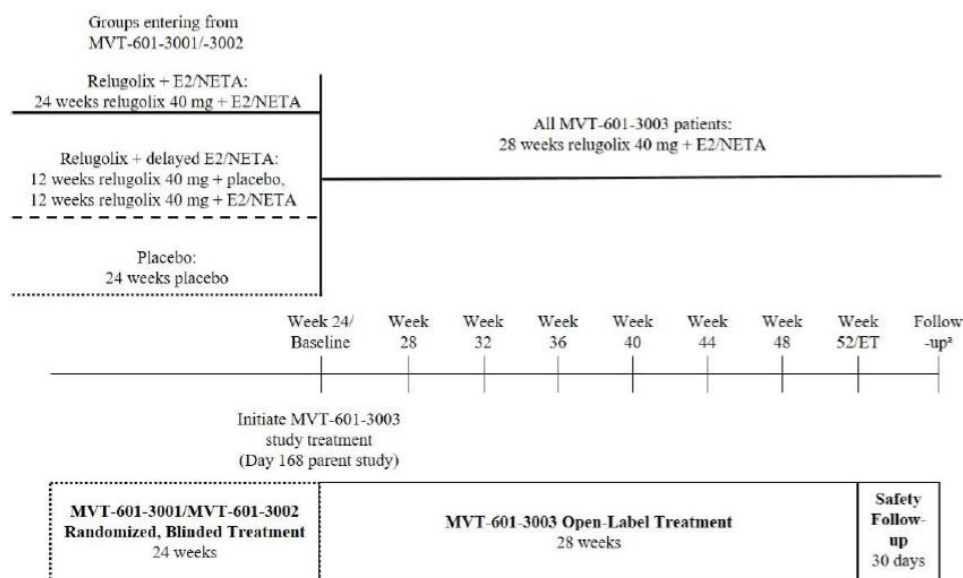
24 la 1^{ère} dose de traitement de l'étude LIBERTY 3 après confirmation de l'éligibilité et inclusion dans l'étude LIBERTY 3. Toutes les patientes recevaient en ouvert RYEQO per os, une fois par jour pendant 28 semaines.

Lors des visites de la semaine 36 et de la semaine 52 ainsi qu'en cas d'arrêt prématuré de l'étude, les patientes avaient une mesure de la DMO par ostéodensitométrie.

Les questionnaires étaient remplis à différents temps et la tolérance était évaluée tout au long de l'étude.

Les patientes ayant une perte de DMO > 3% au niveau lombaire (L1 – L4) ou au niveau hanche totale à la visite de la semaine 52 ou lors d'un arrêt prématuré d'étude versus la DMO mesurée à l'inclusion lors de l'étude initiale, avaient un contrôle d'ostéodensitométrie à 6 mois ($\pm$ 1 mois). En cas de perte de DMO > 1,5% au niveau lombaire et/ou > 2,5% au niveau de la hanche totale versus la mesure d'inclusion avant traitement, un second contrôle d'ostéodensitométrie était réalisé à 12 mois.

Le retour ou non des règles était documenté à la visite de suivi. Les patientes sans retour des règles et chez lesquelles il n'y avait pas de raison identifiée (procédure médicale ou traitement) étaient contactées par téléphone 3 mois ($\pm$ 0,5) après la visite de suivi afin de savoir si elles avaient eu un retour de règles et les facteurs ayant pu avoir un impact sur ce retour.



Abbreviations: E2 = estradiol 1 mg; ET = early termination; NETA = norethindrone acetate 0.5 mg.

^a The Follow-up visit was scheduled approximately 30 days after the last dose of study drug.

Figure 4 : Etude MVT-601-3003 - schéma de l'étude

Traitements étudiés	Traitement en ouvert par : rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg administrés per os (correspondant aux principes actifs de RYEQO)
Critère de jugement principal	Proportion de femmes ayant atteint ou maintenu un volume des pertes sanguines menstruelles < 80 mL et ayant une réduction d'au moins 50% de ce volume entre l'inclusion dans l'étude initiale et les 35 derniers jours de traitement, évalué par la méthode de l'hématine alcaline
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires exploratoires : - Variation du volume des pertes sanguines menstruelles entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 - Proportion de femmes pour lesquelles une aménorrhée a été induite ou maintenue pendant les 35 derniers jours de traitement - Proportion de femmes ayant un taux d'hémoglobine en dessous de la limite basse de la normale à l'inclusion dans l'étude initiale et ayant eu une augmentation $\geq$ 1 g/dL entre l'inclusion de l'étude initiale et la semaine 52 - Proportion de femmes ayant un taux d'hémoglobine $\leq$ 10,5 g/dL à l'inclusion dans l'étude initiale et ayant eu une augmentation > 2 g/dL entre l'inclusion de l'étude initiale et la semaine 52 - Variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52

	- Variation du score UFS-QoL de sévérité des symptômes entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 - Variation des sous-scores et du score total UFS-QoL entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 - Variation du volume utérin entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 - Variation du volume du fibrome utérin entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 La tolérance était principalement évaluée par l'incidence des événements indésirables et le pourcentage de variation de la DMO entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52 au niveau lombaire (L1 - L4), col fémoral, et hanche totale, évaluée par ostéodensitométrie. Variation de l'échelle de qualité de vie EQ-5D-5L entre l'inclusion dans l'étude initiale et la semaine 52
Taille de l'échantillon	Il a été estimé qu'environ 600 patientes (75% du total des 780 patientes incluses dans les études initiales) participeraient à l'étude de suivi LIBERTY 3.
Méthode d'analyse des résultats	Des évaluations descriptives de l'efficacité et de la tolérance ont été faites entre l'inclusion dans l'étude initiale et la fin de l'étude de suivi en ouvert (semaine 52) sur la population de cette étude de suivi ainsi définie : patientes incluses et ayant reçu au moins une dose de traitement dans cette phase en ouvert. Les évaluations ont été faites séparément dans les 3 groupes en fonction du groupe de randomisation dans l'étude initiale : - RYEQO - Rélugolix +E2/NETA décalé¹⁸ - Placebo De manière générale, et sauf mention contraire, l'inclusion de l'étude initiale était utilisée comme une référence pour évaluer les changements des différents paramètres dans l'étude de suivi. Il n'a pas été réalisé de comparaisons entre les groupes de traitement dans cette étude de suivi.
Principaux amendements au protocole	Un amendement au protocole daté du 18/10/2018 avait pour objectif principal d'inclure une biopsie endométriale à la semaine 52.

Résultats :

Les résultats sont présentés en fonction du groupe auquel les patientes appartenaient à l'origine dans les études LIBERTY 1 et LIBERTY 2, même si toutes les patientes ont reçu le traitement par RYEQO en ouvert dans l'étude de suivi LIBERTY 3. Les résultats du groupe Rélugolix +E2/NETA décalé qui ne correspond pas à RYEQO ne sont pas présentés.

► Effectifs

Au total 477 patientes ont été incluses afin de recevoir en ouvert RYEQO, représentant 62% (477/770) des patientes randomisées dans les études initiales et 78,2 % (477/610) des patientes ayant terminé ces études. Chaque étude initiale a contribué à hauteur de 50% à l'étude de suivi. Une patiente a été incluse par erreur et n'a pas reçu le traitement.

Tableau 11 : étude de suivi, disposition des patientes

	Etude LIBERTY 1	Etude LIBERTY 2
Patientes randomisées, n	388	382
Patientes ayant terminé l'étude, n	308	302
Patientes incluses dans l'étude de suivi	244	233

Par rapport aux groupes initiaux des études LIBERTY 1 et LIBERTY 2 :

- 81,6 % des patientes du groupe RYEQO ont terminé les 52 semaines de traitement et 18,4% ont arrêté l'étude prématurément.
- 74,4% des patientes du groupe placebo ont terminé les 52 semaines de traitement et 25,6% ont arrêté l'étude prématurément.

Pour les 3 groupes de traitement, la déviation majeure au protocole la plus fréquente était un examen ou procédure/examen clé manquant (ostéodensitométrie, échographie transvaginale, biopsie endométriale et recueil des protections féminines), rapportée pour 68 patientes (41,7%) dans le groupe RYEQO et 64 patientes (39,0%) dans le groupe placebo. La majorité des examens clés manquants était les biopsies endométriales : 47 patientes (28,8%) dans le groupe RYEQO et 34 patientes (20,7%) dans le groupe placebo. La raison fréquemment rapportée était le refus de la patiente.

Après les biopsies endométriales, l'examen/procédure clé manquant le plus fréquemment rapporté était des visites d'étude : 13 patientes (8,0%) dans le groupe RYEQO et 22 patientes (13,4%) dans le groupe placebo. Parmi les 52 patientes ayant des visites d'études manquantes, 26 patientes étaient perdues de vue et 13 patientes avaient retiré leur consentement. Parmi les 37 patientes pour lesquelles il manquait des ostéodensitométries, 3 patientes étaient perdues de vue et 7 patientes avaient retiré leur consentement.

Le reste des déviations majeures au protocole concernait 18 patientes (11,0%) dans le groupe RYEQO et 13 patientes (7,9%) dans le groupe placebo. La majorité des déviations majeures au protocole était due à des procédures manquantes, notamment une large proportion de patientes avait refusé les biopsies endométriales. A l'exception de ces déviations dues à des procédures manquantes, le taux de déviations majeures au protocole était faible et équilibré entre les 3 groupes de traitement.

■ Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques des patientes et de la maladie étaient similaires entre les groupes (Cf Tableau 12). L'âge moyen des patientes était de 42,2 ans ($\pm$ 5,36). L'IMC moyen était de 31,68 (DS 7,02). La DMO moyenne au niveau lombaire était de 1,22 g/cm² (DS 0,17). Une majorité de patientes (n=390 patientes, 81,9%) avait un antécédent de grossesse.

Tableau 12 : Etude LIBERTY 3 - Caractéristiques démographiques des patientes (population de tolérance)

Caractéristiques	RYEQO N = 163	Rélugolix+ E2/NETA décalé ¹⁸ N = 149	Placebo N=164	Total N = 476
Age (années) - Moyenne (DS)	42,6 (5,08)	42,1 (5,58)	41,9 (5,43)	42,2 (5,36)
Age groupe – n (%) - < 40 - ≥ 40	38 (23,3%) 125 (76,7%)	47 (31,5%) 102 (68,5%)	48 (29,3%) 116 (70,7%)	133 (27,9%) 343 (72,1%)
IMC (kg/m²) - Moyenne (DS)	31,38 (7,05)	31,0 (6,40)	32,58 (7,5)	31,68 (7,02)
DMO (g/cm²) – moyenne (DS) - Vertèbres lombaires (L1-L4) - Hanche totale - Col fémoral	1,19 (0,16) 1,04 (0,14) 0,96 (0,16)	1,23 (0,17) 1,06 (0,15) 0,99 (0,17)	1,24 (0,16) 1,07 (0,14) 0,99 (0,17)	1,22 (0,17) 1,06 (0,14) 0,98 (0,16)
Grossesse antérieure – n (%) - Oui	132 (81,0%)	124 (83,2%)	134 (81,7%)	390 (81,9%)

IMC : indice de masse corporelle ; DMO : densité minérale osseuse ; DS : déviation standard

Le volume des pertes sanguines menstruelles était plus important dans les 2 groupes rélugolix versus le groupe placebo. Le volume moyen des pertes sanguines menstruelles était de 234,33 mL ($\pm$ 161,75). Le taux moyen d'hémoglobine était de 11,22 g/dL ($\pm$ 1,54).

Une majorité des patientes (79,3%) avait des scores de douleur (NRS : numerical rating scale) $\geq$ 4.

Tableau 13 : LIBERTY 3 - Caractéristiques principales de la pathologie à l'inclusion (population de tolérance)

Caractéristiques	RYEQO N = 163	Rélugolix+ E2/NETA décalé ¹⁸ N = 149	Placebo N=164	Total N = 476
Volume des pertes sanguines menstruelles - Moyenne (DS)	248,71 (196,69)	238,78 (155,33)	216,01 (123,79)	234,33 (161,75)
Taux d'hémoglobine (g/dL) - Moyenne (DS)	11,38 (1,52)	11,04 (1,58)	11,23 (1,51)	11,22 (1,54)
Volume fibrome utérin (cm³) - Moyenne (DS)	80,04 (145,09)	91,46 (137,07)	74,16 (128,09)	81,57 (136,99)
Volume utérus (cm³) - Moyenne (DS)	386,70 (320,53)	442,42 (370,87)	401,50 (351,51)	409,24 (347,62)
Chirurgie pour fibrome utérin - Oui	21 (12,9%)	14 (9,4%)	17 (10,4%)	52 (10,9%)
UFS-QoL (score BPD) - Moyenne (DS)	67,24 (20,96)	72,74 (19,00)	72,55 (19,75)	70,80 (20,07)
UFS-QoL (score de sévérité des symptômes) - Moyenne (DS)	56,63 (20,85)	62,47 (18,93)	61,34 (19,17)	60,09 (19,81)
UFS-QoL HRQL score total - Moyenne (DS)	40,44 (21,42)	34,26 (19,25)	32,91 (20,42)	35,90 (20,64)
Appréciation globale patiente (PGA) état fonctionnel lié au fibrome (%) - Aucune limitation - Limitation légère - Limitation modérée - Limitation assez importante - Limitation extrême - Manquant	4,9% 15,3% 26,4% 28,2% 6,7% 18,4%	7,4% 18,1% 24,8% 24,2% 11,4% 14,1%	6,1% 10,4% 26,8% 25,0% 12,8% 18,9%	6,1% 14,5% 26,1% 25,8% 10,3% 17,2%
Appréciation globale patiente (PGA) symptômes liés au fibrome (%) - Non sévères - Légers - Modérés - Très sévères - Extrêmement sévères - Manquant	0,6% 9,2% 28,2% 31,3% 12,3% 18,4%	0,7% 6,7% 30,9% 31,5% 16,1% 14,1%	1,2% 6,7% 28,0% 28,7% 16,5% 18,9%	0,8% 7,6% 29,0% 30,5% 14,9% 17,2%
Score NRS maximum (%) - < 4 - ≥ 4 - Manquant	30,1% 69,3% 0,6%	28,2% 71,8% 0	19,5% 79,3% 1,2%	25,8% 73,5% 0,6%

BPD = bleeding and pelvic discomfort; NRS = numerical rating scale; PGA = patient global assessment; DS = déviation standard deviation; UFS-QoLHRQL = Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life.

Un taux de 12,2 % des patientes avait un antécédent de procédure pour fibrome utérin, le plus fréquent était une myomectomie (9,7%).

Tableau 14 : Etude LIBERTY 3 - Antécédents médicaux et chirurgicaux – procédures spécifiques aux fibromes utérins – population de tolérance de l'étude de suivi

	RYEQO N = 163	Rélugolix+ E2/NETA décalé¹⁸ N = 149	Placebo N=164	Total N = 476
Patientes avec au moins un antécédent de procédure pour fibrome utérin, %	14,1%	11,4%	11,0%	12,2%
Myomectomie	10,4%	9,4%	9,1%	9,7%
Embolisation des artères utérines	3,1%	0	0	1,1%
Retrait de polypes utérins	0	1,3%	1,2%	0,8%
Ablation endomètre	0,6%	0,7%	0	0,4%
Embolisation du fibrome	0,6%	0	0,6%	0,4%
Dilatation et curetage de l'utérus	0	0,7%	0	0,2%
Hystéroscopie	0,6%	0	0	0,2%
Ultrasons focalisés de haute énergie guidés par IRM	0,6%	0	0	0,2%

IRM : imagerie par résonance magnétique

Dans le groupe RYEQO, pendant toute la période incluant l'étude initiale et l'étude de suivi en ouvert, l'exposition moyenne au traitement était de 51,76 semaines ($\pm$ 6,72), avec 129 patientes (79,1%) ayant été exposées pendant une durée > 52 semaines, durée la plus longue attendue dans ce groupe.

Dans le groupe placebo, pendant toute la période incluant l'étude initiale et l'étude de suivi en ouvert, l'exposition moyenne au traitement (RYEQO était de 24,65 semaines ($\pm$ 8,77).

► Critère de jugement principal

Après 28 semaines de suivi en ouvert, la proportion de femmes ayant atteint un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et ayant une réduction du volume des pertes sanguines d'au moins 50% entre l'inclusion dans l'étude initiale et les 35 derniers jours de traitement, évaluée par la méthode de l'hématine alcaline était :

- groupe RYEQO : 143 patientes sur 163, soit 87,73% IC95 % (81,69%-92,34%)
- groupe placebo : 124 patientes sur 164, soit 75,61% IC95 % (68,30%-81,97%)

Il est à noter que 6 patientes (2 perdues de vue et 4 ayant retiré leur consentement) ont été considérées non répondeuses au traitement sur la base de l'évaluation du volume des pertes sanguines à 24 semaines, patientes pour lesquelles la méthodologie LOCF (last observation carried forward) a été appliquée dans le contexte de l'analyse en ITT utilisée pour tous les groupes de traitement.

Tableau 15 : LIBERTY 3 - Analyse primaire d'efficacité : proportion de femmes répondant au traitement à la semaine 52 – Population de l'étude de suivi

	RYEQO N = 163	Rélugolix+ E2/NETA décalé¹⁸ N = 149	Placebo N=164
Nombre (%) de patientes répondant au traitement ^a (IC 95%) ^b	143 (87,73%) (81,69%-92,34%)	119 (79,87%) (72,52%-85,98%)	124 (75,61%) (68,30%-81,97%)
Nombre (%) de patientes ayant un volume des pertes sanguines menstruelles < 80 mL sur les 35 derniers jours de traitement (IC 95%) ^b	142 (87,12%) (80,98%-91,84%)	124 (83,22%) (76,24%-88,84%)	124 (75,61%) (68,30%-81,97%)
Nombre (%) de patientes ayant une réduction ≥ 50% du volume des pertes sanguines menstruelles entre l'inclusion et les 35 derniers jours de traitement (IC 95%) ^b	145 (88,96%) (83,11%-93,32%)	127 (85,23%) (78,50%-90,51%)	133 (81,10%) (74,26%-86,78%)

^a Patientes répondant au traitement = proportion de femmes ayant un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et ayant une réduction d'au moins 50% entre l'inclusion et les 35 derniers jours de traitement, évaluée par la méthode de l'hématine alcaline

^b sur la base de l'intervalle de confiance à 95% exact binomial (Clopper-Pearson)

7.1.3 Etude versus placebo sur 52 semaines (évaluation du critère de jugement principal à 24 semaines) (MTV-601-035)

Référence	Etude MVT-601-035
Clinicaltrials.gov	NCT03751124
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance au long terme (jusqu'à un maximum de 104 semaines) de l'association RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone), administrée une fois par jour, chez des femmes satisfaisant au critère de réponse défini par un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et une diminution d'au moins 50% de ce volume moyen par rapport à l'inclusion dans l'étude clinique LIBERTY 1 ou LIBERTY 2, à la semaine 48 de l'étude en ouvert LIBERTY 3
Type de l'étude	Etude de phase III, internationale, prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus les patientes éligibles ayant complété les 24 semaines des études cliniques de phase III LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 puis effectué les 28 semaines de traitement en ouvert dans l'étude de suivi LIBERTY 3
Date et durée de l'étude	16/10/2018 au 19/02/2021 Fin de l'étude prévue pour le 31/03/2022
Principaux critères d'inclusion	- Avoir terminé l'étude de suivi en ouvert (LIBERTY 3 ou MVT-601-3003) - Répondre au critère de réponse défini par un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et une diminution d'au moins 50% de ce volume moyen par rapport à l'inclusion dans l'étude clinique LIBERTY 1 ou LIBERTY 2, à la semaine 48 de l'étude en ouvert LIBERTY 3 - Ne pas prévoir de chirurgie gynécologique ou de procédure d'ablation des fibromes utérins au cours de la période d'étude
Principaux critères de non-inclusion	- Avoir subi une myomectomie, une ablation laparoscopique par radiofréquence guidée par ultrasons, ou toute autre procédure chirurgicale pour les fibromes, une embolisation des artères utérines, des ultrasons guidés par résonance magnétique ciblés sur les fibromes, ablation de l'endomètre pour saignement utérin anormal, au cours de l'étude parente ou de l'étude de suivi ; - Avoir un poids excédant la limite de poids du scanner DXA ; - Avoir une contre-indication à un traitement par estradiol ou acétate de noréthindrone ;

	- Etre enceinte ou allaiter, ou prévoir d'être enceinte au cours de la période d'étude ; - Avoir un critère d'arrêt au cours de l'étude de suivi en ouvert.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Sans objet
Schéma de l'étude	Les patientes ont été randomisées de façon 1 : 1 à la semaine 52 (inclusion de la présente étude) pour recevoir soit RYEQO soit du placebo pour une durée de 52 semaines en double aveugle. Pour les patientes avec une rechute des ménorragies au cours de l'étude (volume > 80 mL), le traitement en aveugle était arrêté et un traitement en ouvert avec RYEQO était proposé. Figure 5 : Etude MVT-601-035 : schéma de l'étude
Traitements étudiés	Les patientes ont été randomisées pour recevoir l'un des 2 traitements : - RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) ; - Placebo
Critère de jugement principal	Proportion de patientes maintenant un volume des pertes sanguines menstruelles < 80 mL jusqu'à la semaine 76 (soit semaine 24 de la présente étude, mesuré par la méthode de l'hématine alcaline)
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires exploratoires : - Proportion de patientes maintenant un volume des pertes sanguines menstruelles < 80 mL jusqu'à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude, volume mesuré par la méthode de l'hématine alcaline) ; - Proportion de patientes répondeuses (avec un volume des pertes sanguines menstruelles < 80 mL) au cours de la période de traitement, à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Proportion de patientes avec des ménorragies (définies par un volume des pertes sanguines menstruelles ≥ 80 mL mesuré par la méthode de l'hématine alcaline) aux semaines 76 et 104 (respectivement semaines 24 et 52 de la présente étude) ; - Délai de reprise des saignements menstruels à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Proportion de femmes avec une aménorrhée aux semaines 76 et 104 (respectivement semaines 24 et 52 de la présente étude) ; - Délai de reprise des règles chez les femmes précédemment en aménorrhée à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Variation du taux d'hémoglobine à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Variation de l'impact sur la qualité de vie, mesurée par l'UFS-QoL à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Variation de l'évaluation globale de la patiente (EGP) à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Variation de l'EGP pour l'état fonctionnel à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Evaluation de la densité minérale osseuse (DMO) jusqu'à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude) ; - Evaluation de la tolérance jusqu'à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude)

	- Concentration sérique d'estradiol jusqu'à la semaine 104 (soit semaine 52 de la présente étude).
Taille de l'échantillon	Sans objet.
Méthode d'analyse des résultats	Cf études 3001, 3002 et 3003
Principaux amendements au protocole	Sans objet

Résultats

• Effectifs

La disposition des patientes est détaillée dans la figure ci-après. Les patientes incluses dans cette étude avaient précédemment reçu RYEQO selon 3 modalités différentes :

- durant 52 semaines (lors de leur inclusion dans le groupe RYEQO de l'étude LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 puis inclusion dans l'étude en ouvert LIBERTY 3),
- durant 28 semaines en ouvert dans l'étude LIBERTY 3 (inclusion dans le groupe placebo de l'étude LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 puis inclusion dans l'étude en ouvert LIBERTY 3),
- groupe rélugolix + E2/NETA décalé dans l'étude LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 puis inclusion dans l'étude en ouvert LIBERTY 3

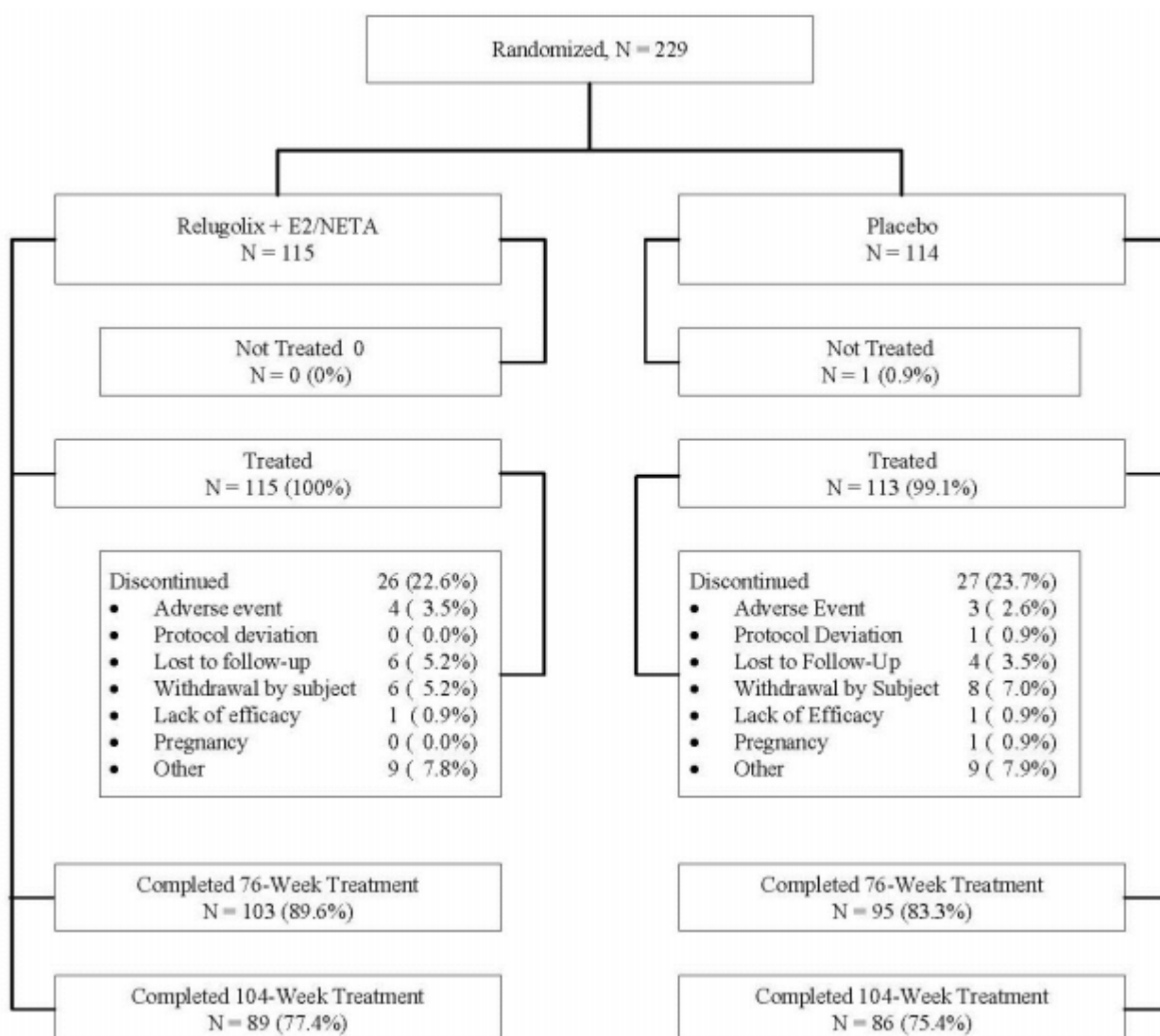


Figure 6 : Etude MVT-601-035 : disposition des patientes

Parmi les 363 patientes ayant complété leur participation à l'étude de suivi LIBERTY 3 sur 28 semaines, 229 patientes ont été randomisées : 115 patientes dans le groupe RYEQO et 114 patientes dans le groupe placebo.

Au total, 175 patientes (76,4%) ont terminé l'étude (77,4% dans le groupe RYEQO et 75,4% dans le groupe placebo).

Au total, 228 des 229 patientes ont été traitées selon les modalités de la population mITT pour les analyses d'efficacité et celles de la population de la tolérance pour les analyses de tolérance.

• Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Le résumé des caractéristiques démographiques figure dans le tableau ci-après. Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen des patientes était de 43,8 ans (ET : 5,04).

Tableau 16 : Etude MVT-601-3001 : Résumé des caractéristiques démographiques (population mITT)

	RYEQO (N = 115)	Placebo (N = 113)	Total (N = 228)
Age à la semaine 52 (inclusion) (années)			
N	115	113	228
Moyenne (ET)	43,3 (5,58)	44,2 (4,39)	43,8 (5,04)
Médiane	44,0	45,0	44,0
Min ; max	20 ; 52	34 ; 52	20 ; 52
Age à la semaine 52 (inclusion) (années), n (%)			
N	115	113	228
< 40 ans	25 (21,7)	18 (15,9)	43 (18,9)
≥ 40 ans	90 (78,3)	95 (84,1)	185 (81,1)
IMC à la semaine 52 (inclusion) (kg/m ²)			
N	115	112	227
Moyenne (ET)	30,6 (6,67)	31,4 (6,51)	31,0 (6,59)
Médiane	29,7	31,6	30,6
Min ; max	16,4 ; 46,9	19,1 ; 47,5	16,4 ; 47,5
Volume des pertes sanguines menstruelles à l'inclusion dans l'étude pivot			
Moyenne (DS)	224.46 (134.12)	210.26 (124.24)	217.42 (129.23)
Volume des pertes sanguines menstruelles à la semaine 52/inclusion dans l'étude pivot			
Moyenne (DS)	8.67 (30.94)	6.40 (20.07)	7,55 (26.10)
Taux d'hémoglobine (g/dL) à l'inclusion dans l'étude pivot			
Moyenne (DS)	11,40 (1,55)	11,39 (1,69)	11,40 (1,62)
Taux d'hémoglobine (g/dL) à la semaine 52/inclusion dans l'étude pivot			
Moyenne (DS)	13,00 (1,41)	12,81 (1,31)	12.91 (1,36)

Un total de 27 patientes du groupe RYEQO et 88 patientes du groupe placebo ont reçu du RYEQO en ouvert en raison d'une rechute des ménorragies (volume ≥ 80 mL) durant la période de traitement en double-aveugle.

► Critère de jugement principal

Après 24 semaines, une proportion de 78,4% des patientes du groupe RYEQO avait un volume des saignements menstruels < 80 mL, versus 15,1% des femmes du groupe placebo, les patientes de ce groupe ayant arrêté le traitement par RYEQO (p<0,0001).

Tableau 17 : Etude MVT-601-035 : Résultats relatifs au critère de jugement principal (population mITT)

Définition du critère	RYEQO (N = 128)	Placebo (N = 127)
Critère de jugement principal		
Taux de réponse maintenu à la semaine 76	78,43%	15,08%
(IC95%)	(69,33 ; 85,12)	8,91 ; 22,76)
Différence versus placebo	63,36%	
IC95%	(52,85 ; 73,86)	
Valeur p	<0,0001	

■ Critères de jugement secondaires exploratoires

Tableau 18 : Etude MVT-601-035 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires exploratoires (population mITT)

Définition du critère	RYEQO (N = 128)	Placebo (N = 127)
Critères de jugement secondaires exploratoires		
Délai pour atteindre un volume de pertes sanguines menstruelles ≥ 80 mL (semaines)		
25 ^{ème} centile	34,7	4,6
Médiane	NE	5,9 [5,4 ; 6,3]
75 ^{ème} centile	NE	15,7
Hazard ratio (IC95%)	0,13 {0,08 ; 0,20]	
Valeur p	<0,0001	
Taux de répondeuses maintenu à la semaine 104	69,79%	11,75%
(IC95%)	(59,72 ; 77,80)	(6,32 ; 19,00)
Différence versus placebo	58,04%	
IC95%	(46,97 ; 69,11)	
Valeur p	<0,0001	
Nombre (%) de patientes atteignant ou maintenant une aménorrhée à la semaine 76	66 (57,39)	15 (13,27)
(IC95%)	(47,83 ; 66,56)	(7,62 ; 20,95)
Différence versus placebo	44,12%	
IC95%	(43,13 ; 55,11)	
Valeur p	<0,0001	
Nombre (%) de patientes en aménorrhée à la semaine 52 / inclusion, n (%)	62 (53,91)	14 (12,39)
Nombre (%) de patientes non en aménorrhée à la semaine 52 / inclusion, n (%)	4 (3,48)	1 (0,88)

NE : non estimable

A la semaine 104, un taux de 88,3% (n=92) des femmes randomisées dans le groupe placebo à la semaine 52 (inclusion de la présente étude) ont rechuté avec des pertes sanguines menstruelles abondantes, le délai médian de rechute était de 5,9 semaines.

Parmi les 89 patientes du groupe placebo ayant rechuté et ayant reçu un traitement par RYEQO en ouvert, 87 patientes ont de nouveau répondu à ce traitement, avec un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL.

Le délai médian de rechute n'a pas été atteint dans le groupe RYEQO.

A 2 années de suivi, 69,8% des femmes ayant continué RYEQO étaient toujours répondeuses versus 11,8% des patientes ayant reçu le placebo, mettant en évidence le maintien de l'effet du traitement dans le temps.

Une proportion de femmes plus importante était en aménorrhée à la semaine 76 pour les femmes ayant continué RYEQO en comparaison du groupe placebo (57,4% vs 13,3%).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études en double aveugle LIBERTY 1, LIBERTY 2, LIBERTY 3 dans des analyses exploratoires. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude versus placebo sur 24 semaines : LIBERTY 1

L'exposition moyenne au traitement était de 21,98 (7,41) semaines dans le groupe RYEQO et de 23,25 (6,53) dans le groupe placebo.

Un résumé des évènements indésirables (EI) est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau 19 : Résumé des évènements indésirables (population de la tolérance)

Evènements indésirables, n (%)	RYEQO (N = 128)	Rélugolix +E2/NETA décalé (N = 132)	Placebo (N = 127)
Au moins un évènement indésirable	79 (61,7)	96 (72,7)	84 (66,1)
Menant à la suspension du traitement	7 (5,5)	16 (12,1)	5 (3,9)
Menant à l'arrêt du traitement	2 (1,6)	3 (2,3)	2 (1,6)
Lié au traitement à l'étude	54 (42,2)	70 (53,0)	35 (27,6)
Grade 2 ou plus	49 (38,3)	63 (47,7)	42 (33,1)
Grade 2 ou plus, lié au traitement à l'étude	32 (25,0)	38 (28,8)	9 (7,1)
Grade 3 ou plus	7 (5,5)	9 (6,8)	11 (8,7)
Grade 3 ou plus, lié au traitement à l'étude	3 (2,3)	5 (3,8)	3 (2,4)
Grave	7 (5,5)	3 (2,3)	2 (1,6)
Grave, lié au traitement à l'étude	2 (1,6)	0	0
Décès	0	0	0

Il a été rapporté au moins un EI par 79 patientes (61,7%) dans le groupe RYEQO versus 84 patientes (66,1%) dans le groupe placebo.

Les EI liés au traitement, rapportés à une fréquence d'au moins 5% dans l'un des groupes de traitement sont résumés dans le tableau ci-après en termes préférentiels.

Tableau 20 : Résumé des évènements indésirables liés au traitement à l'étude (population de la tolérance)

Terme préférentiel, n (%)	RYEQO (N = 128)	Rélugolix +E2/NETA décalé ¹⁸ (N = 128)	Placebo (N = 128)
Patientes avec au moins un évènement indésirable lié au traitement	54 (42,2)	70 (53,0)	35 (27,6)
Bouffées de chaleur	13 (10,2)	44 (33,3)	9 (7,1)
Céphalées	11 (8,6)	9 (6,8)	11 (8,7)

Les EI liés au traitement ont été rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe RYEQO (42,2 %, n=54) en comparaison du groupe placebo (27,6 %, n=35). Les EI rapportés plus fréquemment dans le groupe RYEQO que dans le groupe placebo ont inclus les bouffées de chaleur (13 patientes (10,2%) vs 9 patientes (7,1%).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.1.2 Etude versus placebo sur 24 semaines : LIBERTY 2

L'exposition moyenne au traitement était de 22,74 (6,62) semaines dans le groupe RYEQO (n=128) et de 22,96 (6,16) dans le groupe placebo (n=127).

Un résumé des évènements indésirables (EI) est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau 21 : Résumé des évènements indésirables (population de la tolérance)

Evènements indésirables, n (%)	RYEQO (N = 126)	Rélugolix +E2/NETA décalé (N = 126)	Placebo (N = 129)
Au moins un évènement indésirable	76 (60,3)	90 (71,4)	76 (58,9)
Menant à la suspension du traitement	3 (2,4)	14 (11,1)	6 (4,7)
Menant à l'arrêt du traitement	1 (0,8)	0	2 (1,6)
Lié au traitement à l'étude	38 (30,2)	74 (58,7)	31 (24,0)
Grade 2 ou plus	37 (29,4)	45 (35,7)	38 (29,5)
Grade 2 ou plus, lié au traitement à l'étude	14 (11,1)	29 (23,0)	12 (9,3)
Grade 3 ou plus	5 (4,0)	6 (4,8)	8 (6,2)
Grade 3 ou plus, lié au traitement à l'étude	2 (1,6)	5 (4,0)	1 (0,8)
Grave	1 (0,8)	2 (1,6)	4 (3,1)
Grave, lié au traitement à l'étude	0	0	0
Décès	0	0	0

Il a été rapporté au moins un EI par respectivement 76 patientes (60,3%) dans le groupe RYEQO versus 76 patientes (58,9%) dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été rapporté.

Les EI liés au traitement, rapportés à une fréquence d'au moins 5% dans l'un des groupes de traitement sont résumés dans le tableau ci-après en termes préférentiels.

Tableau 22 : Résumé des évènements indésirables liés au traitement à l'étude (population de la tolérance)

Terme préférentiel, n (%)	RYEQO (N = 126)	Rélugolix +E2/NETA décalé ¹⁸ (N = 126)	Placebo (N = 129)
Patientes avec au moins un évènement indésirable lié au traitement	38 (30,2)	74 (58,7)	31 (24,0)
Bouffées de chaleur	7 (5,6)	42 (33,3)	5 (3,9)
Céphalées	7 (5,6)	20 (15,9)	7 (5,4)
Alopécie	4 (3,2)	5 (4,0)	0
Nausées	4 (3,2)	3 (2,4)	7 (5,4)

Les EI liés au traitement ont été rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe RYEQO (30,2 %, n=38) en comparaison du groupe placebo (24 %, n=31).

Les EI liés au traitement rapportés plus fréquemment dans le groupe RYEQO que dans le groupe placebo incluaient des bouffées de chaleur (5,6 % versus 3,9 %) et une alopécie (3,2 % vs 0).

7.3.1.3 Etude de suivi en ouvert sur 28 semaines : LIBERTY 3

Cette étude de suivi en ouvert de 28 semaines a inclus les femmes ayant participé aux 24 semaines de traitement des 2 études de phase III, soit un total de 52 semaines.

Dans le groupe RYEQO, en cumul sur les 52 semaines, au moins un évènement indésirable était rapporté pour 127 patientes (77,9%). Un total de 89 patientes (54,6%) a rapporté un évènement indésirable pendant la phase de suivi. Bien que la moitié des patientes ait eu des évènements supplémentaires avec une augmentation de la durée d'exposition au traitement par RYEQO, peu de patientes rapportaient des évènements de grade 3 ou plus (2,5% pendant l'étude de suivi, 7,4% en cumul), évènements indésirables graves (0,6% pendant l'étude de suivi, 3,7% en cumul), évènements indésirables évalués comme liés au traitement par l'investigateur (0,6% pendant l'étude de suivi et 1,2% en cumul).

Dans le groupe placebo, en cumul sur les 52 semaines, au moins un événement indésirable était rapporté pour 138 patientes (84,1%). Un total de 103 patientes (62,8%) a rapporté au moins un événement indésirable pendant l'étude de suivi.

Tableau 23 : Etude MVT-601-3003 - Synthèse des événements indésirables

Périodes	RYEQO N=163		Rélugolix +E2/NETA décalé ¹⁸ N=149		Placebo N=164	
	cumul	OLE	cumul	OLE	cumul	OLE
Tout EI	77,9%	54,6%	83,9%	48,3%	84,1%	62,8%
Conduisant à l'arrêt du traitement	3,1%	1,2%	3,4%	2,7%	5,5%	5,5%
Conduisant à l'interruption du traitement	4,3%	2,5%	4,7%	2,7%	4,9%	3,0%
Lié au traitement	44,8%	22,1%	63,1%	20,8%	45,1%	29,9%
Grade 2 ou plus	47,2%	30,7%	54,4%	28,9%	54,9%	36,6%
Grade 2 ou plus lié au traitement	22,7%	11,0%	28,2%	12,1%	22,0%	15,2%
Grade 3 ou plus	7,4%	2,5%	14,1%	7,4%	16,5%	11,0%
Grade 3 ou plus lié au traitement	4,3%	1,8%	5,4%	2,0%	4,3%	3,0%
Grave	3,7%	0,6%	5,4%	3,4%	9,1%	6,7%
Grave et lié au traitement	1,2%	0,6%	0,7%	0,7%	1,2%	1,2%
Grave et conduisant à l'arrêt du traitement	1,2%	0,6%	0,7%	0,7%	1,8%	1,8%
Fatal	0	0	0	0	0	0

OLE : Open Label Extension

Un résumé des événements indésirables rapportés pour au moins 5% des patientes et par termes préférentiels est présenté dans le tableau ci-dessous depuis la première dose de traitement à l'étude dans l'une des études initiales.

Tableau 24 : Etude MVT-601-3003 - Evénements indésirables rapportés pour au moins 5% des patientes

Termes préférentiels	RYEQO N = 163	Rélugolix+ E2/NETA décalé ¹⁸ N = 149	Placebo N=164
Nombre de patientes avec au moins un EI – n (%)	127 (77,9)	125 (83,9)	138 (84,1)
- Céphalée	21 (12,9)	36 (24,2)	29 (17,7)
- Bouffée de chaleur	18 (11,0)	58 (38,9)	24 (14,6)
- Rhinopharyngite	14 (8,6)	6 (4,0)	15 (9,1)
- Douleur pelvienne	11 (6,7)	6 (4,0)	7 (4,3)
- Hypertension	11 (6,7)	6 (4,0)	13 (7,9)
- Douleur dorso-lombaire	11 (6,7)	7 (4,7)	10 (6,1)
- Alopécie	10 (6,1)	7 (4,7)	4 (2,4)
- Douleur abdominale	9 (5,5)	4 (2,7)	5 (3,0)
- Nausée	8 (4,9)	4 (2,7)	11 (6,7)
- Infection voie respiratoire supérieure	6 (3,7)	9 (6,0)	9 (5,5)
- Arthralgie	5 (3,1)	11 (7,4)	8 (4,9)
- Toux	4 (2,5)	1 (0,7)	11 (6,7)
- Anémie	4 (2,5)	6 (4,0)	16 (9,8)
- Fatigue	4 (2,5)	9 (6,0)	9 (5,5)
- Douleurs aux extrémités	2 (1,2)	8 (5,4)	3 (1,8)

Sur les 52 semaines incluant l'étude initiale et l'étude de suivi, **les événements indésirables les plus fréquemment rapportés** incluaient :

- dans le groupe RYEQO, les céphalées (21 patientes [12,9%]), les bouffées de chaleur (18 patientes [11,0%]), la rhinopharyngite (14 patientes [8,6%]), les douleurs pelviennes (11 patientes [6,7%]), l'hypertension (11 patientes [6,7%]), les douleurs dorso-lombaires (11 patientes [6,7%]), l'alopécie (10 patientes [6,1%]).
- dans le groupe placebo, les céphalées (29 patientes [17,7%]), les bouffées de chaleur (24 patientes [14,6%]), l'anémie (16 patientes [9,8%]), la rhinopharyngite (15 patientes [9,1%]), l'hypertension (13 patientes [7,9%]), les nausées (11 patientes [6,7%]), la toux (11 patientes [6,7%]).

[6,7%]), les douleurs dorso-lombaires (10 patientes [6,1%]), les infections des voies respiratoires supérieures (9 patientes [5,5%]), et la fatigue (9 patientes [5, 5%]).

En cumul sur les 52 semaines de traitement, dans le groupe RYEQO, des **douleurs abdominales et pelviennes** ont été rapportées pour 24 patientes (14,7%) versus 16 patientes (9,8%) dans le groupe placebo.

Aucun de ces événements n'a été grave.

Au total, 34 patientes (18 pendant l'étude de suivi) ont rapporté des **saignements utérins**. La majorité (concernant 29 patientes) était non graves. Six de ces patientes ayant un événement non grave, une patiente du groupe RYEQO et 2 patientes du groupe placebo sont sorties de l'étude de suivi du fait de ces événements.

Pour les 23 patientes restantes, 2 ont rapporté l'événement sous placebo, et 22 sous traitement par rélugolix. Cinq patientes dans l'étude de suivi ont rapporté des événements graves sous traitement par RYEQO conduisant à une hystérectomie ou une ablation et une sortie d'étude. Deux événements étaient rapportés chez des patientes initialement randomisées dans le groupe RYEQO (un événement débutant pendant l'étude initiale, un événement débutant pendant l'étude de suivi), 3 étaient rapportés chez des patientes initialement randomisées pour recevoir le placebo (pendant l'étude de suivi)

Tableau 25 : Etude MVT-601-3003 - Evènements indésirables de type saignements utérins en cumul (étude initiale et étude de suivi) et pendant l'étude de suivi (OLE) – Population de tolérance de l'étude de suivi

	RYEQO N=163		Rélugolix +E2/NETA décalé ¹⁸ N=149		Placebo N=164	
	cumul	OLE	cumul	OLE	cumul	OLE
Patientes avec au moins un événement de type saignement, n (%)	10 (6,1)	2 (1,2)	14 (9,4)	8 (5,4)	10 (6,1)	8 (4,9)
Ménorragie	4 (2,5)	0	4 (2,7)	3 (2,0)	3 (1,8)	2 (1,2)
Métrorragie	3 (1,8)	1 (0,6)	7 (4,7)	3 (2,0)	2 (1,2)	2 (1,2)
Ménométrorragie	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,2)	2 (1,2)
Menstruations irrégulières	1 (0,6)	0	2 (1,3)	1 (0,7)	3 (1,8)	2 (1,2)
Hémorragie utérine	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	0	0
Hémorragie vaginale	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Polyménorrhée	0	0	0	0	1 (0,6)	0

OLE : Open Label Extension

Des **kystes ovariens** ont été rapportés pour 8 patientes sur toute la période (étude initiale et étude de suivi), incluant 3 patientes (1,8%) dans le groupe RYEQO et 4 patientes (2,4%) dans le groupe placebo. Trois de ces événements sont survenus pendant l'étude de suivi. Le traitement n'a été ni arrêté, ni interrompu en raison de ces événements.

Evènements indésirables par sévérité

La sévérité de la plupart des événements était de grade 1 ou 2. Les événements de grade 3 ou plus ont été rapportés en cumul :

- dans le groupe RYEQO chez 12 patientes (7,4%)
- dans le groupe placebo chez 27 patientes (16,5%).

Ces événements de grade 3 ou plus incluaient l'hypertension (3 patientes [1,8%] dans le groupe RYEQO et 1 patiente [0,6%] dans le groupe placebo) ; l'anémie (6 patientes [3,7%] dans le groupe placebo), et les saignements utérins (2 patientes [1,2%] avec ménorragies et 1 patiente [0,6%] avec saignement utérin dans le groupe RYEQO et 2 patientes [1,2%] avec ménorragie et 2 patientes [1,2%] avec métrorragies dans le groupe placebo).

Les événements de grade 3 ou plus apparaissant pour la première fois pendant l'étude de suivi étaient rapportés chez 4 patientes (2,5%) dans le groupe RYEQO versus 18 patientes (11,0%) dans le groupe placebo.

Ces événements incluaient les saignements utérins (1 patiente [0,6%] avec hémorragie utérine dans le groupe RYEQO, 2 patientes [1,2%] avec ménorragie et 2 patientes [1,2%] avec métrorragie dans le groupe placebo), l'augmentation de la créatine phosphokinase (1 patiente [0,6%] dans le groupe RYEQO, 1 patiente [0,6%] dans le groupe placebo), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (aucune patiente dans le groupe RYEQO, 3 patientes [1,8%] dans le groupe placebo), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (aucune patiente dans le groupe RYEQO, 2 patientes [1,2%] dans le groupe placebo), et les douleurs pelviennes (2 patientes [1,2%] dans le groupe RYEQO et aucune patiente dans les autres groupes).

Evènements indésirables liés au traitement

Les événements ont été considérés comme liés au traitement s'ils étaient évalués comme possiblement ou probablement lié à au moins l'un des composants de l'association. Un résumé en cumul de ces événements liés rapportés chez au moins 5% des patientes est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26 : Etude MVT-601-3003 - Résumé en cumul des événements liés au traitement rapportés chez au moins 5% des patientes dans les 3 groupes de traitement – population de l'étude de suivi.

Termes préférentiels	RYEQO N = 163	Rélugolix +E2/NETA décalé ¹⁸ N = 149	Placebo N=164
Nombre de patientes avec au moins un EI lié à rélugolix ou E2/NETA– n (%)	73 (44,8)	94 (63,1)	74 (45,1)
- Bouffées de chaleur	18 (11,0)	55 (36,9)	21 (12,8)
- Céphalée	15 (9,2)	20 (13,4)	18 (11,0)

Sur les 52 semaines de traitement (étude initiale et étude de suivi), les événements liés au traitement ont été rapportés :

- dans le groupe RYEQO, pour 73 patientes (44,8%). Les événements les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (18 patientes [11,0%]) et les céphalées (15 patientes [9,2%]).
- dans le groupe placebo, pour 74 patientes (45,1%). Les événements les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (21 patientes [12,8%]) et les céphalées (18 patientes [11,0%]).

Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

Evènements indésirables graves sur les 52 semaines de traitement

Des événements indésirables graves ont été rapportés :

- dans le groupe RYEQO, pour 6 patientes (3,7%) avec survenue pendant l'étude de suivi pour 1 patiente (0,6%). Parmi les 6 patientes, des événements liés aux fibromes utérins ou aux saignements utérins ont été rapportés pour 3 patientes. L'événement suivant a été rapporté pendant l'étude de suivi : une hémorragie utérine
- dans le groupe placebo, pour 15 patientes (9,1%) avec survenue pendant l'étude de suivi pour 11 patientes (6,7%) : saignements utérins chez 3 patientes, appendicite chez 2 patientes, lithiase biliaire chez 1 patiente, fibrillation atriale chez 1 patiente, protrusion discale chez 1 patiente, lithiase rénale chez 1 patiente, accident de la route pour 1 patiente. Les événements ont été considérés comme non liés au traitement et les patientes ont poursuivi l'étude.

Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont concerné 2 patientes (1,2%) du groupe RYEQO, 9 patientes (5,5%) du groupe placebo.

Les interruptions de traitement en raison d'événements indésirables ont concerné 4 patientes (2,5%) du groupe RYEQO et 5 patientes (3,0%) du groupe placebo.

Evènements indésirables d'intérêt particulier :

Augmentation des transaminases hépatiques

Les augmentations des alanine aminotransférases et aspartate aminotransférases ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ont été considérées.

Sur les 52 semaines, ces événements ont été rapportés pour 1 patiente (0,6%) dans le groupe RYEQO et 5 patientes (3,0%) dans le groupe placebo.

Densité minérale osseuse

La DMO a été évalué par ostéodensitométrie au niveau lombaire et de la hanche dans les études initiales lors de la sélection, aux semaines 12 et 24, et dans l'étude de suivi aux semaines 36 et 52 et en cas d'arrêt prématuré de l'étude.

Le focus dans cette étude de suivi a été fait sur les changements de DMO dans le groupe RYEQO, ce groupe représentant la plus longue durée d'exposition au traitement. Le groupe placebo chez lequel était initié le traitement RYEQO au moment de l'entrée dans l'étude de suivi permettait d'obtenir une confirmation des résultats observés dans le groupe RYEQO.

DMO au niveau lombaire

Dans le groupe RYEQO, les variations de la DMO au niveau lombaire entre l'inclusion et les semaines 36 et 52 étaient de -0,73% et -0,80%, respectivement.

Les variations de DMO au niveau lombaire entre l'inclusion et les semaines 36 et 52 étaient de -0,25% et -0,78%, respectivement.

Tableau 27 : Etude MVT-601-3003 - Variation de la DMO au niveau lombaire (L1 – L4) de l'inclusion aux différentes semaines – population de tolérance)

DMO au niveau lombaire (L1-L4)	RYEQO N=163	Rélugolix + E2/NETATC décalé N=149	Placebo N=164
Baseline			
N	163	149	164
Moyenne (LS Mean)	1,19	1,22	1,25
(IC 95%)	(1,17 ; 1,22)	(1,19 ; 1,25)	(1,22 ; 1,28)
Semaine 36			
N	145	120	138
Variation moyenne % (LS Mean)	-0,73	-2,11	-0,25
(IC 95%)	(-1,23 ; -0,22)	(-2,62 ; -1,59)	(-0,79 ; 0,30)
Semaine 52			
N	132	108	120
Variation moyenne % (LS Mean)	-0,80	-2,05	-0,78
(IC 95%)	(-1,36 ; -0,25)	(-2,58 ; -1,52)	(-1,33 ; -0,23)

LS = least squares

DMO hanche totale

Les variations de la DMO au niveau hanche totale entre l'inclusion et les semaines 36 et 52 étaient :

- dans le groupe RYEQO de -0,22% et -0,15%, respectivement.
- dans le groupe placebo, de 0,19% et -0,07% respectivement.

Tableau 28 : Etude MVT-601-3003 - Variation de la DMO au niveau hanche totale de l'inclusion aux différentes semaines – population de tolérance)

DMO au niveau hanche totale	RYEQO N=163	Rélugolix + E2/NETA décalé N=149	Placebo N=164
Baseline			
N	163	149	164
Moyenne (LS Mean)	1,05	1,06	1,08
(IC 95%)	(1,03 ; 1,08)	(1,04 ; 1,09)	(1,06 ; 1,11)
Semaine 36			
N	147	122	137
Variation moyenne % (LS Mean)	-0,22	-0,99	0,19
(IC 95%)	(-0,61 ; 0,17)	(-1,41 ; -0,58)	(-0,20 ; 0,58)
Semaine 52			
N	129	105	121
Variation moyenne % (LS Mean)	-0,15	-0,84	-0,07

(IC 95%)	(-0,62 ; 0,31)	(-1,30 ; -0,39)	(-0,48 ; 0,35)
----------	----------------	-----------------	----------------

LS = least squares

Evènements de type osseux

Dans le groupe RYEQO, sur les 52 semaines de traitement, une patiente a eu 2 fractures (fracture de la hanche et fracture par avulsion) (0,6%), événements non rapportés pendant l'étude de suivi.

Dans le groupe placebo, sur les 52 semaines de traitement, des événements ont été rapportés pour 4 patientes (2,4%) avec un événement pour 1 patiente (0,6%) rapporté pendant l'étude de suivi : fracture des os de la face (suite à un traumatisme).

Symptômes vasomoteurs

Dans le groupe RYEQO, sur les 52 semaines de traitement, des symptômes vasomoteurs ont été rapportés pour 23 patientes (14,1%) les plus fréquents étant les bouffées de chaleur (18 patientes [11,0%]). Ces symptômes ont été rapportés pendant l'étude de suivi chez 4 patientes (2,5%), tous étaient des bouffées de chaleur.

Dans le groupe placebo, sur les 52 semaines de traitement, des symptômes vasomoteurs ont été rapportés pour 26 patientes (15,9%) les plus fréquents étant les bouffées de chaleur (24 patientes [14,6%]). Ces symptômes ont été initialement rapportés pendant l'étude de suivi chez 15 patientes (9,1%), incluant des bouffées de chaleur (13 patientes [7,9%]) et des sueurs nocturnes (3 patientes [1,8%]).

Troubles de l'humeur

Dans le groupe RYEQO, pendant les 52 semaines de traitement, des troubles de l'humeur ont été rapportés pour 11 patientes (6,7%) dont des événements rapportés pendant l'étude de suivi chez 7 patientes (4,3%), incluant 3 patientes (1,8%) avec dépression et une 1 patiente (0,6%) ayant une dépression majeure. Deux patientes sont sorties de l'étude de suivi en raison d'une dépression.

Dans le groupe placebo, pendant les 52 semaines de traitement, des troubles de l'humeur ont été rapportés pour 7 patientes (4,3%) dont des événements rapportés initialement pendant l'étude de suivi chez 5 patientes (3,0%), tous étaient des événements de dépression. Il n'y a aucune sortie d'étude en raison de troubles de l'humeur.

Effets métaboliques

Au total, 9 patientes, dont 4 patientes dans le groupe RYEQO et 2 patientes dans le groupe placebo ont eu des troubles glycémiques (8 patientes) ou lipidiques (1 patiente) rapportés initialement pendant l'étude de suivi.

Parmi les 8 patientes, 6 patientes avec une anomalie du métabolisme glucidique ou intolérance au glucose avaient un antécédent de diabète sucré ou une intolérance au glucose à l'inclusion. Les 2 patientes n'ayant pas d'antécédent particulier avaient des facteurs de risque à l'inclusion incluant l'origine ethnique et l'IMC.

Variation du taux d'hémoglobine

Dans le groupe RYEQO à l'inclusion, le taux d'hémoglobine moyen était de 11,4 g/dL.

Au cours de l'étude, les taux moyens ont augmenté, atteignant la valeur moyenne de 13,0 g/dL à la semaine 44.

Dans le groupe placebo pendant l'étude initiale, les taux n'ont pas été modifiés de manière substantielle de 11,1 à 11,4 g/dL jusqu'à la semaine 24. Après le début du traitement par RYEQO en ouvert, les taux ont augmenté et ont atteint la valeur de 12,3 g/dL à la semaine 52 et 12,4 g/dL à la visite de suivi de tolérance.

Les variations de l'hématocrite ont suivi la même tendance que celles de l'hémoglobine.

Biopsies endométriales

Au total, 216 patientes ont eu une biopsie endométriale à la semaine 52 ou à une visite de sortie prématurée d'étude. La proportion était équivalente dans les 3 groupes de traitement : 74 patientes [45,4%] dans le groupe RYEQO et 73 patientes [44,5%] dans le groupe placebo.

A la semaine 52, il n'y a pas eu d'observation d'hyperplasie endométriale ou de carcinome. La majorité des patientes dans les différents groupes de traitement avaient un endomètre normal-atrophique/indéterminé/inactif (39 patientes [23,9%] dans le groupe RYEQO et 41 patientes [25,0%] dans le groupe placebo). Des échantillons de biopsie inadéquats ont été rapportés pour 9 patientes (5,5%) dans le groupe RYEQO et 6 patientes (3,7%) dans le groupe placebo. Cette observation n'est pas inattendue compte tenu de la baisse des taux hormonaux sous traitement par RYEQO. Pour les autres patientes, l'endomètre était normal-prolifératif, ou normal-sécrétoire-menstruel-mixte (à noter qu'une patiente dans le groupe RYEQO avait une endométrite chronique).

Statut menstruel après traitement

Parmi les 248 patientes ayant arrêté prématurément le traitement ou ne poursuivant pas dans l'étude d'arrêt (MVT-601-035), le statut menstruel était connu pour une proportion plus importante de patientes dans le groupe RYEQO (80,8%) comparativement au groupe placebo (72,6%), dû à davantage de pertues de vue et plus de refus de suivi supplémentaire des patientes du groupe placebo.

Pour les patientes dont le statut menstruel était connu, 61 patientes (96,8%) et 57 patientes (93,4%) dans les groupes RYEQO et placebo respectivement, rapportaient un retour des règles après traitement. La médiane (moyenne) du délai de retour des règles entre la dernière dose de traitement à l'étude et la survenue des règles était similaire dans les 3 groupes : 34 jours (40,5), 33,5 jours (40,6), et 34,0 jours (36,9), respectivement.

Une aménorrhée pendant les 35 derniers jours de traitement était rapportée par 60,3% et 44,3% des patientes dans les groupes RYEQO et placebo respectivement. La médiane (moyenne) du délai de retour des règles après traitement était plus longue chez ces patientes comparativement à celles sans aménorrhée pendant les 35 derniers jours de traitement :

- 36 jours (45,6) vs. 30,0 jours (32,6), respectivement, dans le groupe RYEQO 35,0 jours (44,3) vs. 27,5 jours (33,2) dans le groupe Rélugolix +E2/NETA décalé. Ce délai était similaire dans le groupe placebo : 34,0 jours (34,9) vs. 34,0 jours (38,7).

Neuf patientes n'ont pas eu de retour de règles après avoir terminé le traitement à l'étude. Pour 7 de ces 9 patientes, une chirurgie était la raison expliquant l'absence de retour des règles. Pour les autres patientes, les causes identifiées étaient la ménopause (dont une patiente groupe RYEQO).

7.3.1.4 Etude versus placebo sur 52 semaines (jusqu'à un maximum de 104 semaines) (MTV-601-035)

Parmi les 363 patientes ayant complété leur participation à l'étude de suivi sur 28 semaines, 229 patientes ont été randomisées dans l'étude versus placebo : 115 patientes dans le groupe RYEQO et 114 patientes dans le groupe placebo.

Au total, 175 patientes (76,4%) ont terminé l'étude (respectivement 77,4% dans le groupe RYEQO et 75,4% dans le groupe placebo).

Au total, 228 des 229 patientes ont été traitées selon les modalités de la population mITT pour les analyses d'efficacité et celles de la population de la tolérance pour les analyses de tolérance.

La durée moyenne (ET) de l'exposition cumulée était de 46,5 (14,51) semaines dans le groupe RYEQO et de 44,7 (15,66) semaines dans le groupe placebo.

La durée médiane de l'exposition cumulée était de 52,3 semaines dans le groupe RYEQO et de 52,0 semaines dans le groupe placebo.

Evènements indésirables

Un résumé des évènements indésirables (EI) est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau 29 : Résumé des événements indésirables (population de la tolérance)

Evènements indésirables, n (%)	RYEQO (N = 116)	Placebo (N = 112)
Au moins un évènement indésirable	68 (58,6)	72 (64,3)
Ayant conduit à la suspension du traitement	2 (1,7)	3 (2,7)
Ayant conduit à l'arrêt du traitement	1 (0,9)	0
Lié au traitement	26 (22,4)	27 (24,1)
Grade 3 ou plus	3 (2,6)	5 (4,5)
Grade 3 ou plus, lié au traitement	0	2 (1,8)
Grave	2 (1,7)	2 (1,8)
Grave, lié au traitement	0	0
Grave et menant à la suspension du traitement	1 (0,9)	1 (0,9)
Décès	0	0

Les EI ont été rapportés pour 58,6% (n=68) des patientes dans le groupe RYEQO et 64,3% (n=72) des patientes du groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté.

Evènements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI rapportés à une fréquence d'au moins 5% dans l'un des groupes de traitement sont résumés dans le tableau ci-après en termes préférentiels.

Tableau 30 : Résumé des événements indésirables (population de la tolérance)

Terme préférentiel, n (%)	RYEQO (N = 116)	Placebo (N = 112)
Patientes avec au moins un évènement indésirable	68 (58,6)	72 (64,3)
Rhinopharyngite	13 (6,9)	12 (10,6)
Céphalées	8 (6,9)	5 (4,5)
Dysménorrhée	2 (1,7)	8 (7,1)
Bouffées de chaleur	2 (1,7)	8 (7,1)
Hypertension	2 (1,7)	6 (5,4)
Infection respiratoire haute	2 (1,7)	6 (5,4)

Evènements indésirables liés au traitement à l'étude

Au total, 26 EI (22,4%) dans le groupe RYEQO et 27 EI (24,1%) dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement.

Evènements indésirables graves

Un EI grave a été rapporté pour 4 patientes (2 dans le groupe RYEQO et 2 dans le groupe placebo). Les 2 EI graves rapportés dans le groupe RYEQO n'ont pas été considérés comme liés au traitement (aggravation d'une anémie, cancer du sein).

Les 2 EI graves rapportés dans le groupe placebo ont concerné un sarcome myxoïde (non lié au traitement) et une amnésie globale transitoire considérée comme possiblement liée au traitement.

Densité minérale osseuse

Le résumé de la variation (%) entre la semaine 52 (inclusion) et la semaine 104 sur la colonne lombaire est décrit dans le tableau ci-après.

Tableau 31 : Résumé de la variation (%) entre la semaine 52 (inclusion) et la semaine 104 de la DMO sur la colonne lombaire (population de la tolérance)

Localisation Visite Statistiques	RYEQO (n=116)		Placebo (n=112)	
	Résultats	Variation (%) depuis la semaine 52 (inclusion)	Résultats	Variation (%) depuis la semaine 52 (inclusion)
Colonne lombaire				
Semaine 52 / inclusion				
N	112		111	
Moyenne (ET)	1,18 (0,72)		1,20 (0,148)	
Médian	1,17		1,20	
Min ; max	0,82 ; 1,64		0,83 ; 1,52	
Moyenne des moindres carrés (ES)	1,19 (0,015)		1,20 (0,015)	
IC95%	(1,16 ; 1,22)		(1,17 ; 1,23)	
Semaine 104				
N	82	79	78	78
Moyenne (ET)	1,19 (0,174)	0,75 (2,386)	1,18 (0,145)	0,18 (2,893)
Médian	1,18	0,67	1,19	0,12
Min ; max	0,87 ; 1,60	-3,92 ; 7,58	0,79 ; 1,49	-6,36 ; 8,79
Moyenne des moindres carrés (ES)	1,20 (0,017)	0,81 (0,309)	1,18 (0,018)	0,10 (0,315)
IC95%	(1,17 ; 1,24)	(0,20 ; 1,42)	(1,14 ; 1,21)	(-0,52 ; 0,72)
Différence des moindres carrés (ES)		0,71 (0,430)		
IC95%		(-0,14 ; 1,56)		
Hanche totale				
Semaine 52 / inclusion				
N	112		109	
Moyenne (ET)	1,04 (0,150)		1,04 (0,141)	
Médian	1,04		1,03	
Min ; max	0,70 ; 1,49		0,74 ; 1,45	
Moyenne des moindres carrés (ES)	1,04 (0,013)		1,04 (0,013)	
IC95%	(1,02 ; 1,07)		(1,01 ; 1,06)	
Semaine 104				
N	83	79	78	76
Moyenne (ET)	1,04 (0,146)	0,32 (2,620)	1,03 (0,134)	-0,08 (2,985)
Médian	1,03	0,28	1,02	0,09
Min ; max	0,76 ; 1,48	-6,17 ; 7,68	0,75 ; 1,40	-9,01 ; 8,30
Moyenne des moindres carrés (ES)	1,05 (0,014)	0,34 (0,299)	1,03 (0,015)	-0,10 (0,308)
IC95%	(1,02 ; 1,07)	(-0,25 ; 0,93)	(1,00 ; 1,06)	(-0,71 ; 0,51)
Différence des moindres carrés (ES)		0,44 (0,420)		
IC95%		(-0,39 ; 1,27)		

ET : écart-type ; ES : erreur standard

Sur la colonne lombaire, la variation (%) de la moyenne des moindres carrés en termes de DMO entre la semaine 52 / inclusion et la semaine 104 a été de 0,81% chez les patientes traitées par RYEQO, comparé à 0,10% chez les patientes du groupe placebo.

De façon cumulée, la variation moyenne (%) en termes de DMO entre le début des études pivot et la semaine 104 chez les patientes ayant reçu RYEQO (n=32) a été de 0,04%. Chez les patientes ayant reçu le placebo pendant 24 semaines puis RYEQO pendant 80 semaines (n=29), la variation en termes de DMO a été de 0,45%.

Sur la hanche totale, la variation (%) de la moyenne des moindres carrés en termes de DMO entre la semaine 52 / inclusion et la semaine 104 a été de 0,34% chez les patientes traitées par RYEQO, comparé à -0,10% chez les patientes randomisées dans le groupe placebo.

De façon cumulée, la variation moyenne (%) en termes de DMO entre le début des études pivot et la semaine 104 chez les patientes ayant reçu RYEQO (n=32) a été de -0,15%. Chez les patientes ayant reçu le placebo pendant 24 semaines puis RYEQO pendant 80 semaines (n=29), la variation en termes de DMO a été de 0,25%.

Pendant une durée de traitement maximale de 2 années (104 semaines) par RYEQO, une légère diminution non significative de la DMO a été observée initialement sur la colonne lombaire jusqu'à

la semaine 12, suivie par une stabilisation jusqu'à la semaine 36 et un retour à la normale jusqu'à la semaine 104. Les variations au niveau de la hanche ont été minimales tout au long de la durée de traitement.

Aucune preuve de perte progressive de DMO n'a été observée.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) (version 0.4 du 31/10/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Sans objet
Risques importants potentiels	- Perte de densité minérale osseuse - Toxicité embry-foetale
Informations manquantes	- Utilisation au long cours au-delà de 12 mois

En plus des activités de routine, le plan de pharmacovigilance inclut l'étude de phase III MVT-601-035 pour surveiller le risque de perte de densité minérale osseuse et l'information manquante relative à l'utilisation au long cours.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %). »

Le RCP de RYEQO mentionne les effets indésirables suivants comme étant fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : irritabilité, bouffées de chaleur, dyspepsie, alopecie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, saignements utérins*, kyste mammaire, diminution de la libido.

* inclut les ménorragies et métrorragies.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) repose sur 3 études cliniques de phase III et 1 étude de suivi réalisées chez des femmes ayant des fibromes utérins :

- Deux études de phase III (MVT-601-3001²¹ ou LIBERTY 1 et MVT-601-3002¹³ ou LIBERTY 2) de méthodologie comparable, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo d'une durée de 24 semaines dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de RYEQO versus placebo en termes de ménorragies associées aux fibromes utérins¹⁴.
- Une étude de suivi (MVT-601-3003 ou LIBERTY 3) ayant inclus des patientes ayant préalablement participé aux 24 semaines de traitement en double aveugle de l'une des 2 études LIBERTY 1 et LIBERTY 2, qui ont reçu RYEQO en ouvert durant 28 semaines.
- Une étude (MVT-601-035) réalisée chez les patientes ayant participé à l'étude de suivi sur 28 semaines (LIBERTY 3 ou MVT-601-3003) et ayant répondu à RYEQO. Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de RYEQO en comparaison du placebo sur 52 semaines de traitement (avec évaluation du critère de jugement principal à 24 semaines) ainsi que l'effet de l'arrêt du traitement (pour les patientes incluses dans le groupe placebo). Certaines patientes de cette étude ayant participé aux études LIBERTY 1 ou LIBERTY 2 puis à l'étude de suivi ont reçu RYEQO jusqu'à un maximum de 104 semaines.

²¹ Al-Hendy A, Lules AS, Poindexter AN, Venturella R, Villaroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. The New England Journal of Medicine. 2021;384(7):630-42.

Toutes ces études ont été réalisées avec l'administration per os d'un comprimé de rélugolix 40 mg et d'une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg, correspondant aux 3 principes actifs inclus dans un comprimé de RYEQO.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude LIBERTY 1 versus placebo, 388 patientes ont été randomisées, dont 128 patientes dans le groupe RYEQO et 128 patientes dans le groupe placebo.

Les patientes avaient des fibromes utérins symptomatiques avec des ménorragies (moyenne de 229,05 mL par cycle) et une hémoglobémie moyenne de 11,25 g/dL (ET 1,53). Les scores UFS-QoL BPD de 68,90 sur 100 correspondaient à une gêne modérée en lien avec l'inconfort pelvien et hémorragique. Une proportion de 18,9% des patientes avait des fibromes utérins depuis plus de 10 ans.

Une minorité de patientes (14,2%) avait un antécédent de procédures spécifiques liées au fibrome utérin, dont la myomectomie était la plus fréquente chez 10,9% des patientes. Un taux de 6,7% des patientes avait un antécédent de traitement médicamenteux du fibrome utérin, dont 2,1% par contraception œstroprogestative.

La supériorité du groupe RYEQO a été démontrée versus placebo avec 94 patientes (73,44%) du groupe RYEQO ayant eu un volume moyen des pertes sanguines menstruelles < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement, versus 24 patientes (18,90%) du groupe placebo (critère de jugement principal). La différence mesurée entre les 2 groupes était de 54,54 points (IC95% [44,30 ; 64,78]) en faveur du groupe RYEQO ($p < 0,0001$).

Dans l'étude LIBERTY 2 versus placebo, 382 patientes ont été randomisées, dont 126 patientes dans le groupe RYEQO et 129 patientes dans le groupe placebo.

Les patientes avaient des fibromes utérins symptomatiques avec des ménorragies (moyenne de 228,45 mL par cycle), une hémoglobémie moyenne de 11,16 g/dL (ET 1,56). Les scores NRS correspondaient à une douleur modérée à sévère pour près de trois quarts des patientes. Les scores UFS-QoL BPD de 70,89 sur 100 correspondaient à une gêne modérée en lien avec l'inconfort pelvien et hémorragique. Une proportion de 20,7 % des patientes avait des fibromes utérins depuis plus de 10 ans.

Un taux de 10,8% des patientes avait un antécédent de procédure spécifique liée au fibrome utérin, dont la myomectomie était la plus fréquente chez 8,7% des patientes.

Une minorité de patientes (5,5%) avait un antécédent médicamenteux de traitement du fibrome utérin, dont 1,3 % par contraception œstro-progestative et 1,3% par agoniste de la GnRH.

La supériorité du groupe RYEQO a été démontrée versus placebo avec 89 patientes (71,20%) ayant un volume de ménorragie < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement, contre 19 patientes (14,73%) du groupe placebo (critère de jugement principal). La différence entre les deux groupes était de 56,47 points (IC95% [46,45 ; 66,49]) en faveur du groupe RYEQO ($p < 0,0001$).

L'étude de suivi LIBERTY 3 sur 28 semaines a inclus 477 patientes traitées en ouvert par RYEQO, représentant 62% (477/770) des patientes randomisées dans les études initiales (LIBERTY 1 et LIBERTY 2) et 78,2 % (477/610) des patientes ayant terminé ces études.

Le résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité est exploratoire (s'agissant d'une étude en ouvert, monobras, avec une comparaison avant/après).

L'étude MVT-601-035 en double aveugle versus placebo a inclus des femmes ayant participé à l'étude de suivi LIBERTY 3 sur 28 semaines et ayant répondu à RYEQO. Un total de 229 patientes a été randomisé, dont 115 dans le groupe RYEQO et 114 dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement en double aveugle, une proportion de 78,4% des patientes du groupe RYEQO avait un volume de saignements menstruels < 80 mL, versus 15,1% des femmes du groupe placebo, les patientes de ce groupe ayant arrêté le traitement par RYEQO ($p < 0,0001$).

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études en double aveugle LIBERTY 1, LIBERTY 2, LIBERTY 3 dans des analyses exploratoires. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

► Tolérance

Etudes versus placebo sur 24 semaines

Les EI liés au traitement ont été rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe RYEQO en comparaison du groupe placebo :

- dans l'étude LIBERTY 1, respectivement 42,2 % (n=54) versus 27,6 % (n=35).
- dans l'étude LIBERTY 2, respectivement 30,2 %, n=38) versus 24 % (n=31).

Les EI les plus fréquents dans le groupe RYEQO versus le groupe placebo étaient :

- les bouffées de chaleur (13 patientes (10,2%) vs 9 patientes (7,1%) dans l'étude LIBERTY 1.
- les bouffées de chaleur (5,6 % versus 3,9 %) et une alopécie (3,2 % vs 0) dans l'étude LIBERTY 2.

Etude de suivi en ouvert sur 28 semaines

L'étude de suivi en ouvert de 28 semaines a inclus les femmes ayant participé aux 24 semaines de traitement des 2 études de phase III, soit un total de 52 semaines.

Pendant toute la période incluant l'étude initiale et l'étude de suivi en ouvert, dans le groupe RYEQO, l'exposition moyenne au traitement était de 51,76 semaines ($\pm 6,72$), avec 129 patientes (79,1%) ayant été exposées pendant une durée > 52 semaines, durée la plus longue attendue dans ce groupe.

Dans le groupe placebo, l'exposition moyenne au traitement RYEQO était de 24,65 semaines ($\pm 8,77$).

Dans le groupe RYEQO, en cumul sur les 52 semaines, au moins un événement indésirable était rapporté pour 127 patientes (77,9%) versus 138 patientes (84,1%) dans le groupe placebo. Sur les 52 semaines de traitement (étude initiale et étude de suivi), les événements liés au traitement ont été rapportés :

- dans le groupe RYEQO, pour 73 patientes (44,8%), dont les plus fréquents étaient du type bouffées de chaleur (18 patientes [11,0%]) et céphalées (15 patientes [9,2%]).
- dans le groupe placebo, pour 74 patientes (45,1%), dont les plus fréquents étaient du type bouffées de chaleur (21 patientes [12,8%]) et céphalées (18 patientes [11,0%]).

Dans l'étude MVT-601-035 en double aveugle versus placebo, les EI ont été rapportés pour 58,6% (n=68) des patientes dans le groupe RYEQO et 64,3% (n=72) des patientes du groupe placebo. Les EI les plus fréquents étaient les céphalées.

Il n'a pas été mis en évidence d'impact de RYEQO sur la DMO pour les 32 patientes qui ont reçu RYEQO sur un maximum de 104 semaines de traitement. La variation moyenne (%) de la DMO entre le début des études pivot et la semaine 104 chez les patientes ayant reçu RYEQO (n=32) a été de 0,04% au niveau lombaire et de -0,15% au niveau de la hanche totale.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études n'ont pas été réalisées avec l'association des 3 principes actifs dans un seul comprimé comme dans RYEQO mais avec l'administration per os d'un comprimé de rélugolix 40 mg et d'une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg.
- alors qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents (cf paragraphe 05) et qu'une comparaison était possible, RYEQO n'a pas été comparé à un médicament indiqué dans le

traitement des hémorragies fonctionnelles/ménorragies des fibromes, et ce alors que le critère de jugement principal des études cliniques avec RYEQO était le volume de saignement, plus précisément le volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et une diminution d'au moins 50% de ce volume moyen par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement.

- le recueil de la diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion a été fait au bout de 24 semaines de traitement, en prenant en compte tout saignement survenu sur la période des 35 jours précédents.
- l'utilisation du score PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart) aurait été plus adapté et pertinent que la méthode de l'hématine alcaline pour l'évaluation de la perte sanguine.
- il n'a pas été démontré avec robustesse un bénéfice de RYEQO sur d'autres symptômes liés au fibrome tels que la douleur ou la réduction du volume des fibromes. En effet, l'intensité de la douleur, qui ne faisait pas partie des critères d'inclusion dans les études, a été évaluée dans un sous-groupe de patientes, dont les résultats sont seulement exploratoires. Le résultat sur la réduction du volume du plus gros fibrome utérin, et la variation du volume utérin entre l'inclusion et la semaine 24 étaient des critères de jugement secondaires exploratoires.
- il n'a également pas été démontré avec robustesse un bénéfice de RYEQO sur la qualité de vie, critère d'intérêt dans cette maladie. En effet, la qualité de vie des patientes a été analysée dans les études en double aveugle LIBERTY 1, LIBERTY 2, LIBERTY 3 dans des analyses exploratoires.
- les données de tolérance disponibles ne mettent pas en évidence d'impact de RYEQO sur la DMO, néanmoins le maximum de recul de 104 semaines de traitement par RYEQO n'a concerné que 32 patientes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RYEQO sur la morbi-mortalité, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, RYEQO n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de RYEQO.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

▮ Etudes dans l'indication endométriose

Le critère d'évaluation principal de ces études évaluant l'efficacité et la tolérance de RYEQO chez les femmes souffrant de douleurs liées à l'endométriose est la proportion de répondeuses basée sur l'évaluation quotidienne de la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non menstruelles.

Nom de l'étude	Disponibilité des données
NCT03204318 (SPIRIT 1)	Q1 2022
NCT03204331 (SPIRIT 2)	Q1 2022
NCT03654274 (SPIRIT Extension)	Q3 2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical². À l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale, le traitement de 1^{ère} intention du myome symptomatique avec douleur ou saignements, est à visée symptomatique. Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes n'est efficace sur la disparition des myomes².

La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménométrorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes². Trois spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone).

Un risque de méningiome³ a été confirmé avec l'acétate de chlormadinone (LUTERAN) et le nomégestrol (LUTENYL), qui augmente en fonction de la dose, de la durée de traitement et de l'âge de la patiente. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible. Au-delà, le risque est significativement augmenté. Par conséquent, leur prescription au-delà de 1 an doit être réévaluée annuellement avec l'instauration d'une surveillance par IRM cérébrale⁴. Leur rapport bénéfice/risque est considéré favorable chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les hémorragies fonctionnelles et les ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire.

Le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA ou DONASERT) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles, après recherche et élimination de causes organiques décelables.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est contre-indiqué en cas d'anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine. En raison du risque majoré de complications hémorragiques et d'expulsion, les myomes sous-muqueux sont une contre-indication relative aux dispositifs intra-utérins⁶.

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

L'acide méfénamique (PONSTYL) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles restant inexpliquées après enquête étiologique systématique et les dysménorrhées après recherche étiologique.

Selon le CNGOF²², les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner une réduction des ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique ou le DIU au lévonorgestrel. Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome. La prescription d'un traitement par AINS peut être proposée pour traiter les symptômes des myomes.

Les traitements non médicamenteux sont envisagés en cas d'échec des traitements médicamenteux.

Trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH, GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline), ont l'AMM dans le traitement préopératoire des fibromes utérins pour en diminuer la taille et/ou corriger l'anémie. Leur utilisation est réservée aux cas sévères sur une courte durée (3 à 6 mois selon la spécialité) avant une chirurgie programmée en raison de leur profil de tolérance et de leur effet sur la densité minérale osseuse.

²² CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique Actualisation de la prise en charge des myomes. 7 décembre 2011.

Place de de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) dans la stratégie thérapeutique :

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) a été supérieur au placebo sur la réduction des saignements liés au fibrome.

En l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les myomes utérins sont fréquents et responsables de ménométrorragies, de douleurs pelviennes, touchant aussi des femmes jeunes, en âge de procréer. Les fibromes ont un impact sur la qualité de vie, la sexualité et la santé reproductive et représentent la première cause d'hystérectomie en France.

► La spécialité RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est important.

► Il existe des alternatives indiquées dans les saignements liés aux fibromes (cf paragraphe 05).

► RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en l'absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, en l'absence de données fournies,

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est important dans l'indication de l'AMM.

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 de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de la démonstration de la supériorité de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) versus placebo sur le pourcentage de patientes avec à la fois des pertes sanguines menstruelles < 80 mL et au moins une diminution de 50% de ce volume par rapport à l'inclusion au cours des 35 derniers jours de traitement (critère de jugement principal) à 24 semaines,
- de l'absence de données comparatives versus un comparateur cliniquement pertinent indiqué dans les ménorragies liées au fibrome, alors qu'une telle comparaison était possible,
- de l'absence de données robustes sur un éventuel effet de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sur d'autres symptômes liés au fibrome tels que notamment la douleur, la réduction du volume des fibromes,
- de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la qualité de vie de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone), alors que cette maladie est identifiée comme ayant un impact sur la qualité de vie, la sexualité et la santé reproductive des femmes,
- du profil de tolérance de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) qui apparaît favorable, néanmoins le maximum de recul à 104 semaines de traitement n'a concerné qu'un faible effectif de 32 patientes,

la Commission de la transparence considère que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

09.3 Population cible

La population cible de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) correspond aux femmes adultes en âge de procréer ayant un fibrome utérin avec des symptômes modérés à sévères.

En France, le nombre de femmes âgées de 18 à 50 ans est de 13 152 864 (INED estimation de la population au 1^{er} janvier 2021, mise à jour mars 2021). Sur la base d'une prévalence de 4,6%²³ et d'une proportion de 50,6%²⁴ de patientes avec des symptômes modérés à sévères, 306 145 femmes auraient un fibrome utérin avec des symptômes modérés à sévères. En tenant compte du nombre de femmes opérées pour une hystérectomie pour fibrome utérin dans l'année qui ne seraient plus susceptibles de recevoir RYEQO, soit 21 582 hystérectomies pour léiomyome d'après les données du PMSI pour l'année 2018²⁵, la population cible serait d'environ 284 500 femmes.

La population cible de RYEQO est estimée à 284 500 femmes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en boîte de 28 comprimés pelliculés ou en boîte de 3 x 28 comprimés pelliculés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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.

²³ Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer 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.

²⁴ 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.

²⁵ HAS. Evaluation clinique de l'hystérectomie robot-assistée pour pathologie bénigne. Note de Cadrage. Validée par le Collège le 15 juillet 2020.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15 octobre 2021 Date d'examen : 9 mars 2022 Date d'adoption : 23 mars 2022 Date d'audition du laboratoire : 18 mai 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Fibrome Info France
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg Boîte de 28 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 393 4 6) Boîte de 3 X 28 comprimés pelliculés (CIP : 34009 550 850 0 3)
Demandeur	GEDEON RICHTER France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16 juillet 2021 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R05AB01 Antihormone entraînant la libération de gonadotrophine

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire