

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

linzagolix

YSELT^Y 100 mg et 200 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 17 janvier 2024

- Fibromes utérins
- Femme adulte en âge de procréer
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer »

Place dans la stratégie thérapeutique	YSELT^Y (linzagolix) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. YSELT^Y (linzagolix) 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 YSELT^Y (linzagolix) par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes ou dans le traitement préopératoire des fibromes ; ainsi que par rapport à RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) d'indication superposable à YSELT^Y (linzagolix), en raison de leur développement concomitant. Il n'est pas démontré qu'YSELT^Y (linzagolix) permette de retarder une éventuelle chirurgie du fibrome.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité versus placebo des deux dosages d'YSELT^Y (linzagolix) avec ou sans estro-progestatif associé sur le volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction ≥ 50% par rapport à l'inclusion) (critère de jugement principal) évalué à 24 semaines dans deux études de phase III,

- d'une quantité d'effet du linzagolix qui apparaît modeste sur les saignements, avec une efficacité notable du placebo observée dans les 2 études,
- de l'absence de données comparatives versus un comparateur cliniquement pertinent, alors qu'une telle comparaison était possible, excepté avec RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) d'indication superposable, en raison de leur développement concomitant,
- de l'absence de données robustes sur un éventuel effet d'YSELTLY (linzagolix) sur d'autres symptômes d'intérêt 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 d'YSELTLY (linzagolix), 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 d'YSELTLY (linzagolix) qui met en évidence un effet sur la densité minérale osseuse partiellement atténué, mais non annulé, par l'ajout d'une thérapie estro-progestative, avec un recul de traitement avec le linzagolix limité à 52 semaines dans des populations en surpoids ou obèses considérées comme étant moins à risque d'impact sur la densité osseuse,

la Commission considère qu'YSELTLY 100 mg, 200 mg (linzagolix) comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 2.2).

Population cible	La population cible est estimée à 317 257 patientes.
Demande de données Recommandations particulières	➔ Conditionnements Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etudes versus placebo (PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2)	10
3.3	Profil de tolérance	17
3.4	Données d'utilisation	27
3.5	Modification du parcours de soins	27
3.6	Programme d'études	27
4.	Discussion	28
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	30
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3	Service Médical Rendu	30
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	31
5.5	Population cible	32
5.6	Demande de données	32
5.7	Autres recommandations de la Commission	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	linzagolix (H01CC04) YSELTY 100 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 683 1 5) YSELTY 200 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 683 2 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	THERAMEX (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 14/06/2022 Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie obstétrique
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par YSELTY (linzagolix) doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins. L'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débuter le traitement par YSELTY (linzagolix). Le traitement par YSELTY (linzagolix) doit de préférence être instauré au cours de la première semaine du cycle menstruel et doit être pris en continu une fois par jour. « Pour plus de précision, se référer au RCP. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une hormone de libération des gonadotrophines.
Mécanisme d'action	Le linzagolix est un antagoniste sélectif, non peptidique, des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) qui inhibe la signalisation de la GnRH endogène en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans la glande pituitaire, modulant ainsi l'axe hypothalamo hypophyso-gonadique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, YSELTY (linzagolix) n'a pas l'AMM aux Etats-Unis et n'est pas pris en charge en Europe.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 6 décembre 2023. • Date d'audition du laboratoire : 17 janvier 2024. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 est notable.

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, 2018).

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 iatrogéniques ou Non classifiées dans une autre catégorie).

Épidémiologie

En France, le nombre de femmes âgées de 18 à 50 ans est de 13 630 229 (INSEE estimation de la population au 1^{er} janvier 2023)¹. Sur la base d'une prévalence de 4,6%² et d'une proportion de 50,6%³ de patientes avec des symptômes modérés à sévères, 317 257 femmes auraient un fibrome utérin avec des symptômes modérés à sévères.

¹ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472#tableau-figure1>

² 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.

³ 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.

2.2 Prise en charge actuelle

Les options thérapeutiques comprennent les traitements médicamenteux, la chirurgie, l'embolisation des artères utérines, la radiofréquence ou les ultrasons focalisés de haute intensité (*High Intensity Focused Ultrasound*, HIFU). En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical⁴. 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 symptomatique⁴. Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes n'est efficace sur la disparition des myomes⁴. La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes⁴. Des recommandations du CNGOF publiées en 2022 portaient sur le traitement des ménorragies avec notamment les fibromes de type 0 à 2 et les fibromes de type 2, 3 et plus⁵.

RYEQO, association fixe de 3 principes actifs (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 procréer⁶. RYEQO 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 par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes.

Trois progestatifs sont indiqués dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), les spécialités génériques à base de chlormadinone⁷. Un risque de méningiome⁸ 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 cérébrale⁹. 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. Dans les ménorragies du fibrome, LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) et les génériques à base de chlormadinone ont une place uniquement en situation préopératoire. Une limitation de la durée de prescription de ces progestatifs en prévision d'une intervention est nécessaire car une augmentation de la croissance des fibromes, voire une augmentation des saignements ont été observés sous progestatifs¹⁰.

Selon l'ANSM, la prescription de COLPRONE (médrogestone) en première intention peut rester justifiée pour les saignements liés au fibrome, avec une surveillance par imagerie cérébrale selon les mêmes modalités que les acétates de chlormadinone et de nomégestrol^{11,12}.

⁴ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique Actualisation de la prise en charge des myomes. 7 décembre 2011.

⁵ Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, et al. Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2022 May;50(5):345-373. French.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence RYEQO. 18/05/2022.

⁷ La spécialité princeps LUTERAN (acétate de chlormadinone) n'a plus d'AMM valide.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ ANSM. Comité Scientifique Temporaire « Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome ». Compte rendu. Séance du 16 décembre 2020.

¹¹ ANSM. Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome. Publié le 21/07/2023.

¹² ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023.

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-utérins⁴. La spécialité UNASERT 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel est un hybride de MIRENA, indiqué dans le traitement des saignements menstruels abondants.

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 CNGOF⁴, 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 éligibles à la chirurgie¹³. En raison d'un risque rare mais grave d'atteintes hépatiques¹⁴, 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

En plus de l'utilisation à long terme à la posologie de 100 mg/jour avec ou sans ABT ou à 200 mg/jour avec ABT, le RCP d'YSELTLY (linzagolix) prévoit la possibilité d'une utilisation à court terme (< 6 mois), à la posologie de 200 mg/jour, dans les situations cliniques où une réduction du volume utérin et des fibromes est souhaitée. Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM ou recommandés dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Antihormone entraînant la libération de gonadotrophine				
RYEQO, comprimé pelliculé (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) Gedeon Richter France	Traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.	18/05/2022 Inscription	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge.
Progestatifs				
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestone) Biodim	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.	03/02/2016 RI	Important	-
MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare SAS	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017 RI	Important	-
DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter France	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	21/04/2021 Inscription	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) déjà inscrite.
UNASERT 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter France	Traitement des saignements menstruels abondants. UNASERT peut être particulièrement utile chez les femmes présentant des saignements menstruels abondants nécessitant une contraception (réversible).	16/02/2022 Inscription	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) déjà inscrite.
Acide tranexamique				
EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé, 1 g/10 ml, solution buvable 0,5 g/5 ml IV, solution injectable (acide tranexamique) Sanofi-Aventis France	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	-

SPOTOF 500 mg, comprimé pelliculé 1 g/10 ml, solution buvable en ampoule (acide tranexamique) Laboratoire CDD	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	-
--	---	------------	-----------	---

Agonistes de la GnRH

DECAPEPTYL LP 3 mg (triptoréline) Ipsen Pharma	Traitement préopératoire des fibromes utérins : – associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), – dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	16/03/2016 (RI)	Important	-
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) Ferring	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques. La durée du traitement est limitée à 6 mois.	01/07/2015 (RI)	Important	-
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) Takeda	Traitement préopératoire des fibromes utérins : – associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dL), – dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	05/12/2018 (RI)	Important	
ZEULIDE 3,75 mg (acétate de leuproréline) Laboratoires Besins International	Traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin). Ce traitement peut être utilisé avant une chirurgie ou en complément d'une chirurgie, ou en tant qu'alternative définitive aux symptômes chez les femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale. La durée du traitement est limitée à 6 mois.	05/01/2022 (Inscription)	Important uniquement dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie.	ASMR V par rapport aux spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages

A noter que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) qui a obtenu une AMM le 16/07/2021 dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer n'était pas disponible à la date de réalisation des études d'YSELTY (linzagolix) (date de début d'inclusion : 24/05/2017) compte tenu d'un développement concomitant.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme

adulte en âge de procréer. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicament efficace sur la disparition des myomes et sur les différents symptômes de la maladie, bien toléré et améliorant la qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription d'YSELT (linzagolix) pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer repose sur :

- 2 études de phase 3 (PRIMROSE 1¹⁵ et PRIMROSE 2¹⁶), multicentriques, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles, de schémas très proches dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du linzagolix seul ou en association avec une add-back thérapie (ABT) par rapport au placebo en termes de réduction des saignements menstruels abondants associés au fibrome utérin chez les femmes préménopausées ;
- une étude d'extension de ces 2 études (PRIMROSE 3) jusqu'à 24 semaines sans recevoir aucun traitement de l'étude afin d'évaluer la persistance de l'effet du traitement, la tolérance et l'évolution de la DMO chez les femmes ayant reçu au moins 20 semaines de traitement dans le cadre des études PRIMROSE 1 ou PRIMROSE 2.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes versus placebo (PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2)

Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études de phase III, multicentriques, comparatives, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif est de démontrer la supériorité du linzagolix seul ou en association avec une add-back thérapie (ABT) par rapport au placebo, en termes de réduction des saignements menstruels abondants associés au fibrome utérin chez les femmes préménopausées après 24 semaines de traitement (critère de jugement principal).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle a été de 52 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 24 semaines sans recevoir aucun traitement de l'étude afin d'évaluer la persistance de l'effet du traitement, la tolérance et l'évolution de la DMO.

Les dates de recrutement (1^{ère} patiente incluse – dernière visite à la semaine 52) étaient les suivantes :

- Etude PRIMROSE 1 : 24/05/2017 – 06/10/2020
- Etude PRIMROSE 2 : 20/06/2017 – 20/05/2020

Traitements reçus

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1(0,5;0,5):1:1:1 dans l'étude PRIMROSE 1 et un ratio 1:1:1:1 dans l'étude PRIMROSE 2, dans l'un des 5 groupes de traitement, pour recevoir par voie orale une fois par jour :

¹⁵ Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):896-907.

¹⁶ Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):896-907.

mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion et évaluée par la méthode de l'hématine alcaline (HA)¹⁷ (analyse en intention de traiter modifiée).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITTm) avec contrôle du risque alpha ont été :

- délai jusqu'à réduction du volume des pertes menstruelles jusqu'à la semaine 24 défini par le délai entre la 1^{ère} administration du traitement de l'étude et la réduction du volume des pertes menstruelles.
- incidence de l'aménorrhée à la semaine 24, l'aménorrhée étant définie par l'absence de retour de protections hygiéniques ou un volume inférieur à la limite basse de quantification sur un intervalle d'au moins 35 jours et absence de saignement ultérieur jusqu'au moment de l'analyse.
- délai jusqu'à aménorrhée jusqu'à la semaine 24 défini par le délai entre la 1^{ère} administration du traitement de l'étude et le 1^{er} jour où la patiente n'a pas eu de saignement pour une durée minimale d'au moins 35 jours et jusqu'au moment de l'analyse.
- nombre de jours de saignement utérin au cours des 28 derniers jours précédant la semaine 24.
- niveau d'hémoglobine (Hb) à la semaine 24 dans un sous-groupe pré-spécifié de patientes anémiques (Hb < 12 g/dL).

L'étude comportait d'autres critères de jugement secondaires non inclus dans la séquence hiérarchique, portant sur l'évaluation à la semaine 24 de la douleur, du volume des fibromes utérins, du volume utérin, du score d'impression globale d'amélioration du patient (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I), du score total de qualité de vie évalué à l'aide du questionnaire UFS-QoL. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

→ Résultats de l'étude versus placebo (PRIMROSE 1)

Population de l'étude

Un total de 574 patientes a été randomisé dont 48 ont arrêté l'étude entre la randomisation et le jour 1 et n'ont pas reçu le traitement de l'étude. Au total 526 patientes ont reçu au moins une administration du traitement de l'étude. Parmi les 526 patientes, 15 ont été exclues de cette population car ne remplissant pas les critères de non-inclusion sur la base des évaluations réalisées le jour 1 avant la première administration du traitement de l'étude. La population FAS était composée de 511 patientes.

Parmi les 511 patientes de la population FAS, 346 (67,7%) ont été traitées jusqu'à la semaine 24. Les raisons d'arrêt du traitement avant la semaine 24 (n=165) incluaient notamment la survenue d'EI (18,8%), un défaut d'efficacité (3,6%) et la survenue d'une grossesse (0,6%). La majorité des autres arrêts étaient liés au retrait de consentement de la patiente (41,8%), aux patientes perdues de vue (20,0%) et aux « autres causes » (14,5%). Les taux d'arrêt du traitement de l'étude pour cause d'EI étaient comparables entre les groupes linzagolix et le groupe placebo. A la visite de la semaine 24, 10 patientes de la population FAS ont été exclues de l'étude (5 à la demande de la patiente et 5 pour « autres causes »).

Les caractéristiques démographiques des patientes à l'inclusion étaient comparables entre les différents groupes de traitement. Les patientes étaient âgées en moyenne (ET) de 41,6 (5,9) ans (min ; max : 22 ; 54). Le poids moyen était de 88,4 (19,5) kg et l'IMC moyen (ET) était de 32,70 (6,89) kg/m².

Le délai médian depuis le diagnostic de fibrome utérin était de 2,91 ans.

¹⁷ La méthode HA a été utilisée pour l'ensemble des critères évaluant les pertes menstruelles. Cette méthode nécessitait la collecte de l'ensemble des protections hygiéniques utilisées (tampons et serviettes) par les patientes. Le volume total de pertes menstruelles a été considéré pour l'analyse, prenant en compte les protections hygiéniques validées pour la méthode HA ainsi que celles non validées.

Les symptômes des fibromes les plus fréquemment rapportés incluaient (% de la population totale) : les saignements menstruels abondants (n=505, 98,8%), les douleurs abdominales (n=383, 75,0%), la pression abdominale (n=313, 61,3%), les douleurs lombaires (n=291, 56,9%) et des règles allongées (n=251, 49,1%).

Une minorité de patientes avait reçu un traitement antérieur des fibromes utérins, entre 17,8% (n=19/107 groupe linzagolix 100 mg + ABT) et 22,3% (n=21/94 groupe linzagolix 100 mg). Le pourcentage de patientes ayant eu une chirurgie antérieure allait de 7,4% (n=7/94 groupe linzagolix 100 mg) à 14,7% (n=15/102 groupe linzagolix 200 mg + ABT).

Le volume moyen (ET) des pertes menstruelles était de 198,78 (114,08) mL.

Le niveau d'Hb moyen (ET) était de 10,69 (1,72) g/dL. Environ un tiers des patientes avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 10 g/dL (pourcentages de 25,2% (n=26/103 groupe placebo) à 36,2% (n=38/105 groupe linzagolix 200 mg)) et 74,0% des patientes avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 12 g/dL (pourcentages de 70,6% (n= 72/102 groupe linzagolix 200 mg + ABT) à 80,4% (n= 86/107 linzagolix 200 mg + ABT)).

Résultats sur le critère de jugement principal

À la semaine 24, une réduction statistiquement significative du volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction ≥ 50% par rapport à l'inclusion) a été montrée pour chacun des 4 groupes traités par linzagolix par rapport au groupe placebo (p≤0,003 pour les 4 comparaisons) (population FAS).

Tableau 2 : Etude PRIMROSE 1 – Réduction du volume des pertes menstruelles à la semaine 24 (population FAS)

	Placebo (N = 103)	Linzagolix 100 mg (N = 94)	Linzagolix 100 mg + ABT (N = 107)	Linzagolix 200 mg (N = 105)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 102)
Réduction volume pertes menstruelles (volume ≤ 80 mL et réduction ≥ 50% par rapport à l'inclusion)					
n (données manquantes)	103 (0)	94 (0)	107 (0)	105 (0)	102 (0)
Oui, n (%)	36 (35,0)	53 (56,4)	72 (67,3)	75 (71,4)	77 (75,5)
IC95% de la proportion	25,8 ; 45,0	45,8 ; 66,6	57,5 ; 76,0	61,8 ; 79,8	66,0 ; 83,5
Différence de risque commun		21,35	32,29	36,38	40,56
IC95%		7,42 ; 34,18	18,88 ; 44,09	23,03 ; 47,92	27,28 ; 51,81
Test CMH					
OR		2,43	3,81	4,65	5,64
IC95%		1,36 ; 4,33	2,15 ; 6,75	2,58 ; 8,36	3,09 ; 10,32
P		0,003	<0,001	<0,001	<0,001

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La significativité statistique a été atteinte pour l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (p<0,0125) pour les groupes linzagolix 100 mg + ABT, linzagolix 200 mg et linzagolix 200 mg + ABT. Pour le groupe linzagolix 100 mg, le dernier critère de la séquence hiérarchique n'était pas statistiquement significatif.

➔ Délai jusqu'à réduction du volume des pertes menstruelles (mesuré à la semaine 24 ; population FAS)

Le délai jusqu'à réduction du volume des pertes menstruelles a été significativement plus court dans les 4 groupes traités par linzagolix par rapport au placebo ($p \leq 0,002$ pour chacune des 4 comparaisons). Le délai médian [IC95%] estimé par la méthode de Kaplan-Meier a été de :

- 131,0 jours [84,0 ; 148,0] dans le groupe 100 mg,
- 24,0 jours [4,0 ; 81,0] dans le groupe 100 mg + ABT,
- 5 jours [2,0 ; 36,0] dans le groupe 200 mg,
- 12,0 jours [2,0 ; 39,0] dans le groupe 200 mg + ABT ;

Dans le groupe placebo, la médiane n'a pas été atteinte avec 35% ($n=36/103$) des patientes ayant une réduction du volume des pertes menstruelles.

➔ Incidence de l'aménorrhée à la semaine 24 (populations FAS)

A la semaine 24, le pourcentage de patientes en aménorrhée a été significativement plus élevé dans les 4 groupes traités par linzagolix par rapport au placebo ($p \leq 0,009$ pour chacune des 4 comparaisons). Les pourcentages de patientes en aménorrhée ont été plus élevés dans les groupes 200 mg par rapport aux groupes 100 mg :

- 38,3% ($n=36/94$) dans le groupe linzagolix 100 mg,
- 42,1% ($n=45/107$) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT,
- 60,0% ($n=63/105$) dans le groupe linzagolix 200 mg,
- 57,8% ($n=59/102$) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT,

par rapport à 21,4% ($n=22/103$) dans le groupe placebo.

➔ Délai jusqu'à aménorrhée (mesuré à la semaine 24 ; population FAS)

Le délai jusqu'à aménorrhée a été significativement plus court dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au placebo ($p \leq 0,007$ pour chacune des 4 comparaisons). Le délai médian [IC95%] estimé par la méthode de Kaplan-Meier a été de :

- 131,0 jours [99,0 ; NE] dans le groupe 100 mg + ABT,
- 79,0 jours [23,0 ; 118,0] dans le groupe 200 mg,
- 63,0 jours [35,0 ; 130,0] dans le groupe 200 mg + ABT,
- Non atteint dans le groupe 100 mg,

Dans le groupe placebo, la médiane n'a pas été atteinte.

➔ Nombre de jours de saignement utérin au cours des 28 derniers jours précédant la semaine 24 (population FAS)

Le nombre de jours de saignement utérin a été significativement réduit dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au groupe placebo ($p \leq 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons), avec une moyenne globale estimée de 3,57 jours dans le groupe placebo par rapport une fourchette allant de 1,22 à 2,20 jours dans les groupes linzagolix.

➔ Niveau d'hémoglobine à la semaine 24 dans un sous-groupe de patientes anémiques (population FAS ; Hb < 12 g/dL à l'inclusion)

A la semaine 24, parmi les 378 patientes anémiques (Hb < 12 g/dL à l'inclusion), le taux moyen d'hémoglobine a été significativement plus élevé dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au

placebo, à l'exception du groupe 100 mg ($p < 0,001$ pour chacune des 3 comparaisons et NS pour le groupe linzagolix 100 mg). La différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) a été de 0,71 g/dL pour le groupe 100 mg, 1,24 g/dL pour le groupe 100 mg + ABT, 1,58 g/dL pour le groupe 200 mg et 1,46 g/dL pour le groupe 200 mg + ABT.

→ Résultats de l'étude versus placebo (PRIMROSE 2)

Population de l'étude

Un total de 535 patientes a été randomisé. Parmi elles, 21 patientes (1,5%) ont arrêté l'étude entre la randomisation et le jour 1 (avant la première administration du traitement de l'étude), principalement à la demande de la patiente. Trois autres patientes ont arrêté l'étude après le jour 1 sans avoir reçu aucun traitement de l'étude. Au total, 511 patientes ont reçu au moins une administration du traitement de l'étude et ont été incluses dans la population FAS. Parmi les 511 patientes, 10 ont été exclues car ne remplissant pas les critères de non-inclusion. La population FAS était composée de 501 patientes. Parmi les 501 patientes de la population FAS, 424 (84,6%) ont reçu le traitement jusqu'à la semaine 24. Les principales raisons d'arrêt du traitement avant la semaine 24 étaient : la volonté de la patiente (6,8%) et survenue d'EI (4,6%).

Les caractéristiques démographiques des patientes à l'inclusion étaient comparables entre les différents groupes de traitement. L'âge moyen (ET) était de 42,9 (5,3) ans (min ; max : 20 ; 58). Le poids et IMC moyens (ET) étaient de 74,06 (15,90) kg et 27,02 (5,57) kg/m², respectivement.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient comparables entre les différents groupes de traitement. Le délai médian depuis le diagnostic de fibrome utérin était de 2,80 ans. Un traitement antérieur ou concomitant des fibromes utérins a été rapporté par 12,6% ($n = 63/501$) des patientes, et une chirurgie/thérapie antérieure a été rapportée par 10,4% ($n = 52/501$) des patientes.

Les symptômes des fibromes les plus fréquemment rapportés incluaient (% de la population totale) : les saignements menstruels abondants (95,4%, $n = 478/501$), les douleurs abdominales (60,7%, $n = 304/501$), les menstruations allongées (51,7%, $n = 259/501$), la pression abdominale (43,5%, $n = 218/501$) et les douleurs lombaires (43,3%, $n = 217/501$).

Une minorité de patientes ont reçu des traitements antérieurs des fibromes utérins (12,6 %, $n = 63/501$). Un pourcentage faible de patientes ont eu une chirurgie (entre 4,9 % ($n = 5/103$ linzagolix 200 mg) et 14,9% ($n = 15/101$ linzagolix 100 mg + ABT) selon le groupe de traitement).

Le volume moyen (ET) des pertes menstruelles était de 216,53 (135,02) mL.

Le niveau d'Hb moyen (ET) était de 11,46 (1,72) g/dL. Une minorité de patientes (18,6 %, $n = 93/501$) avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 10 g/dL et 56,7 % ($n = 284/501$) des patientes avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 12 g/dL.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, une réduction statistiquement significative du volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion) a été observée pour l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons), avec une proportion de répondeurs la plus élevée dans le groupe 200 mg + ABT.

Tableau 3 : Etude PRIMROSE 2 – Réduction du volume des pertes menstruelles à la semaine (population FAS)

	Placebo (N = 102)	Linzagolix 100 mg (N = 97)	Linzagolix 100 mg + ABT (N = 101)	Linzagolix 200 mg (N = 103)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 98)	Total (N = 501)
Réduction volume pertes menstruelles (volume ≤ 80 mL et réduction ≥ 50% par rapport à l'inclusion)						
n (données manquantes)	102 (0)	97 (0)	101 (0)	103 (0)	98 (0)	501 (0)
Oui, n (%)	30 (29,4)	55 (56,7)	78 (77,2)	80 (77,7)	92 (93,9)	335 (66,9)
IC95% de la proportion	20,8 ; 39,3	46,3 ; 66,7	67,8 ; 85,0	68,4 ; 85,3	87,1 ; 97,7	
Différence de risque commun		27,13	48,33	48,27	64,35	
IC95%		13,36 ; 39,50	35,24 ; 58,92	35,08 ; 58,86	52,49 ; 72,98	
Test CMH						
OR		3,14	9,72	7,95	35,11	
IC95%		1,74 ; 5,64	4,97 ; 18,99	4,29 ; 14,75	14,06 ; 87,68	
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La significativité statistique a été atteinte pour l'ensemble des critères hiérarchisés ($p < 0,0125$) et la séquence hiérarchique n'a pas été interrompue.

➔ Délai jusqu'à réduction du volume des pertes menstruelles (mesuré à la semaine 24 ; population FAS)

Le délai jusqu'à réduction du volume des pertes menstruelles a été significativement plus court dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons). Le délai médian [IC95%] estimé par la méthode de Kaplan-Meier a été de :

- 138,0 jours [112,0 ; 148,0] dans le groupe 100 mg,
- 3,0 jours [2,0 ; 14,0] dans le groupe 100 mg + ABT,
- 3,0 jours [1,0 ; 7,0] dans le groupe 200 mg,
- 1,0 jour [1,0 ; 3,0] dans le groupe 200 mg + ABT ;

Dans le groupe placebo, la médiane n'a pas été atteinte avec 29,4% ($n = 30/102$) des patientes ayant une réduction du volume des pertes menstruelles.

➔ Incidence de l'aménorrhée à la semaine 24 (population FAS)

A la semaine 24, le pourcentage de patientes en aménorrhée a été significativement plus élevé dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons). Les pourcentages de patientes en aménorrhée étaient de 34,0% ($n = 33/97$) dans le groupe 100 mg, 63,4% ($n = 64/101$) dans le groupe 100 mg + ABT, 70,9% ($n = 73/103$) dans le groupe 200 mg, 80,6% ($n = 79/98$) dans le groupe 200 mg + ABT, par rapport à 11,8% ($n = 12/102$) dans le groupe placebo.

➔ Délai jusqu'à aménorrhée (mesuré à la semaine 24 ; population FAS)

Le délai jusqu'à aménorrhée a été significativement plus court dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons). Le délai médian [IC95%] estimé par la méthode de Kaplan-Meier a été de :

- 61,0 jours [26 ; 92,0] dans le groupe 100 mg + ABT,
- 10,0 jours [6,0 ; 60,0] dans le groupe 200 mg,
- 15,0 jours [5,0 ; 37,0] dans le groupe 200 mg + ABT,
- Non atteint dans le groupe 100 mg,

Dans le groupe placebo, la médiane n'a pas été atteinte avec 11,8% ($n = 12/102$) des patientes en aménorrhée.

➔ Nombre de jours de saignement utérin au cours des 28 derniers jours précédant la semaine 24 (population FAS)

Le nombre de jours de saignement utérin a été significativement réduit dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons), avec une moyenne globale estimée de 4,064 jours dans le groupe placebo par rapport une fourchette allant de 0,907 à 2,435 jours les groupes linzagolix.

➔ Niveau d'hémoglobine à la semaine 24 dans un sous-groupe de patientes anémiques (population FAS ; Hb < 12 g/dL à l'inclusion)

A la semaine 24, parmi les 284 patientes anémiques (Hb < 12 g/dL à l'inclusion), la moyenne des moindres carrés du niveau d'hémoglobine a été significativement plus élevée dans l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons).

Qualité de vie

Dans les études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2, la qualité de vie a été mesurée à l'aide de l'auto-questionnaire UFS-QoL spécifique et validé pour le fibrome utérin, composé de 37 questions et permettant d'estimer un score de sévérité des symptômes ainsi qu'un score total de qualité de vie :

- Le score de sévérité des symptômes évalué par 8 questions (saignements, pression abdominale, fatigue). Plus le score est élevé plus la sévérité des symptômes est importante.
- Le score total de qualité de vie évalué par 29 questions réparties en 6 domaines : préoccupations, activités, énergie/humeur, contrôle, conscience de soi et fonction sexuelle. Un score élevé témoigne d'une meilleure qualité de vie.

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2 dans des analyses exploratoires. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

➔ Etudes versus placebo (PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2)

Les résultats de tolérance correspondent aux données groupées des études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2.

Première période de traitement en double aveugle versus placebo jusqu'à la semaine 24

La population SAF groupée comportait 1 037 patientes ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (Population d'analyse principale de la tolérance au cours de la 1^{ère} période de traitement jusqu'à la semaine 24).

La durée médiane de traitement, comparable entre les différents groupes de traitement, a été de 24,14 semaines ; en moyenne (ET) les patientes ont été traitées 20,80 (7,18) semaines. L'observance du traitement était en médiane globale de 100%.

Tableau 4 : Analyse groupée études PRIMROSE 1 et 2 – Résumé des événements indésirables (jour 1 à semaine 24 ; population SAF groupée)

Patientes avec :	Placebo (N = 209)		Linzagolix 100 mg (N = 199)		Linzagolix 100 mg + ABT (N = 211)		Linzagolix 200 mg (N = 210)		Linzagolix 200 mg + ABT (N = 208)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Tout TEAE	103 (49,3)	226	115 (57,8)	247	107 (50,7)	233	133 (63,3)	343	115 (55,3)	286
TEAE d'intensité sévère	11 (5,3)	11	10 (5,0)	12	9 (4,3)	9	15 (7,1)	23	6 (2,9)	6
TEAE lié à linzagolix	30 (14,4)	50	48 (24,1)	83	46 (21,8)	74	88 (41,9)	178	57 (27,4)	94
TEAE lié à ABT	22 (10,5)	36	30 (15,1)	56	32 (15,2)	58	49 (23,3)	98	40 (19,2)	65
TEAE grave	4 (1,9)	5	4 (2,0)	5	5 (2,4)	5	1 (0,5)	1	4 (1,9)	4
TEAE grave lié à linzagolix	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
TEAE grave lié à ABT	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement	17 (8,1)	27	14 (7,0)	23	17 (8,1)	25	22 (10,5)	45	17 (8,2)	22
TEAE ayant conduit au dé- cès	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

E=événements

Les TEAE rapportés avec une incidence $\geq 2\%$ étaient les bouffées de chaleur, maux de tête et anémie.

L'incidence des bouffées de chaleur était dose-dépendante et plus élevée dans les groupes linzagolix sans ABT par rapport aux groupes correspondants avec ABT. L'incidence des bouffées de chaleur était comparable entre les groupes linzagolix 100 mg (10,1%, n=20/199) et 200 mg + ABT (9,6%, n=20/208) ; dans le groupe placebo l'incidence était de 5,3%, n=11/209.

L'incidence des maux de tête était plus élevée dans le groupe linzagolix 200 mg (11,9%, n=25/210) par rapport au placebo (5,7%, n=12/209) et aux autres groupes linzagolix (5,2%, n=11/211 à 7,7%, n=16/208).

L'anémie sous traitement a été rapportée à une fréquence allant de 2,9% (n=6/210) dans le groupe linzagolix 200 mg à 10,1% (n=20/199) dans le groupe linzagolix 100 mg et placebo (6,7%, n=14/209). A l'inclusion, une majorité des patientes (65,0%) de la population SAF groupée avaient un niveau d'Hb < 12 g/dL.

La majorité des autres événements ont été rapportés à une fréquence similaire entre les groupes de traitement par linzagolix et placebo. Les exceptions (différence entre le placebo et l'un des groupes linzagolix ≥ 2 points de pourcentage) incluaient les nausées (placebo : 1,0% vs 200 mg : 5,2%),

l'hypertension (placebo : 1,9% vs 100 mg + ABT : 4,3%) et l'hyperhidrose (placebo : 0,5% vs 200 mg : 3,3%).

Des TEAE considérés comme étant liés à linzagolix par l'investigateur ont été rapportés chez 269 patientes (25,9%). Leur incidence était comparable entre les groupes linzagolix 100 mg (24,1%) et 100 mg + ABT (21,8%) et plus élevée dans le groupe linzagolix 200 mg (41,9%).

L'évènement le plus fréquent était les bouffées de chaleur rapportées par 65 patientes (31,0%) dans le groupe linzagolix 200 mg et de fréquence similaire dans les groupes linzagolix 100 mg (10,1%) et 200 mg + ABT (9,6%).

Les autres évènements les plus fréquemment rapportés incluaient les maux de tête (3,3%) et les nausées (6,2%). L'incidence des maux de tête était la plus élevée dans le groupe linzagolix 200 mg (6,2%) et comparable entre les groupes linzagolix + ABT (100 mg + ABT : 1,4% ; 200 mg + ABT : 2,4%) et placebo (2,4%). Les nausées ont été rapportées le plus fréquemment dans le groupe linzagolix 200 mg (4,3%).

Des TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 87 patientes (8,4%). L'incidence des arrêts était : placebo : 8,1%, linzagolix 100 mg : 7,0%, linzagolix 100 mg + ABT : 8,1%, linzagolix 200 mg : 10,5%, linzagolix 200 mg + ABT : 8,2%.

Les évènements les plus fréquemment rapportés incluaient :

- maux de tête (n = 11 ; 1,1%), dont 3 dans le groupe placebo, 2 dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, 4 dans le groupe linzagolix 200 mg et 2 dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT ;
- bouffées de chaleur (n = 11 ; 1,1%), dont 2 dans le groupe placebo, 1 dans le groupe linzagolix 100 mg, 1 dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, 5 dans le groupe linzagolix 200 mg et 2 dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT ;
- augmentation du taux de GGT (n = 8 ; 0,8%), dont 4 dans le groupe placebo, 2 dans le groupe linzagolix 100 mg, 1 dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et 1 dans le groupe linzagolix 200 mg ;
- nausées (n = 7 ; 0,7%), dont 1 dans le groupe linzagolix 100 mg, 1 dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, 4 dans le groupe linzagolix 200 mg et 1 dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT ;
- migraines (n = 5 ; 0,5%), dont 2 dans le groupe placebo, 1 dans le groupe linzagolix 100 mg et 2 dans le groupe linzagolix 200 mg ;
- diminution de la densité osseuse (n = 5 ; 0,5%), dont 1 dans le groupe placebo, 3 dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et 1 dans le groupe linzagolix 200 mg.

Deuxième période de traitement de la semaine 24 à la semaine 52

La population SAF semaine 52 groupée comprenait 757 patientes ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude après la semaine 24 au cours des 2 études (Population d'analyse principale de la tolérance au cours de la 2^{ème} période de traitement de la semaine 24 à 52).

La durée médiane de traitement, comparable entre les différents groupes de traitement, a été de 27,29 semaines. L'observance du traitement était en médiane globale de 100%.

Entre les semaines 24 et 52, un total de 272 patientes (35,9%) a rapporté 512 TEAE, soit une incidence inférieure à celle observée au cours de la première période de traitement (55,3%). Les taux d'incidence des TEAE étaient globalement comparables entre tous les groupes de traitement, et aucun effet dose-dépendant apparent n'a été observé entre les groupes de traitement par linzagolix.

Seuls 28 TEAE parmi les 512 (rapportés par 24 patientes au total [3,2%]) étaient d'intensité sévère. L'incidence des TEAE sévères était la plus élevée dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT (5,5%) et la plus faible dans le groupe placebo (0).

Les TEAE considérés comme étant liés par l'investigateur à linzagolix ont été rapportés à une fréquence comprise entre 3,2% (groupe placebo) et 14,9% (groupe linzagolix 100 mg).

Un total de 17 patientes (2,2%) a rapporté des TEAE graves dont 2 ont été considérés possiblement liés à linzagolix et 3 à l'ABT.

Un total de 42 patientes (5,5%) a arrêté le traitement en raison de la survenue de TEAE. L'incidence des TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement était la plus faible dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT et la plus élevée dans le groupe linzagolix 200 mg/200 mg + ABT (8,1%).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période.

Les TEAE les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patientes dans l'un des groupes de traitement actif) incluaient l'anémie (2,6%), l'hypertension (2,4%), la rhinopharyngite (2,2%) et la diminution de la densité osseuse (2,0%).

L'hypertension a été rapportée plus fréquemment dans les groupes linzagolix 100 mg (2,8%) et 100 mg + ABT (4,8%) par rapport aux groupes linzagolix 200 mg $\pm$ ABT (1,9%), et aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

La diminution de la densité osseuse a été rapportée avec une incidence comprise entre 0,6% dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT et 3,2% dans le groupe placebo.

L'anémie a été rapportée plus fréquemment dans le groupe placebo ayant débuté le traitement par linzagolix 200 mg + ABT à partir de la semaine 24 en comparaison aux autres groupes ayant reçu linzagolix depuis le jour 1 de l'étude (7,3% vs $\leq 2,7\%$).

Les bouffées de chaleur étaient moins fréquentes au cours de la deuxième période de traitement en comparaison à la première période de traitement, et rapportées par 1 à 3 patientes par groupe de traitement actif ; l'incidence était la plus élevée dans le groupe placebo/ linzagolix 200 mg + ABT (2,4%) et la plus faible dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT (0,6%). Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

Des TEAE considérés par l'investigateur comme étant liés à linzagolix ont été rapportés chez 83 patientes (11,1%) ; leur incidence était légèrement plus élevée dans le groupe linzagolix 100 mg (14,9%) et comprise entre 8,9% et 12,4% dans les autres groupes linzagolix. Un seul TEAE (3,2%) a été considéré comme étant lié au traitement de l'étude dans le groupe placebo (densité osseuse diminuée).

L'évènement le plus fréquemment rapporté était les hémorragies vaginales : 6 patientes (3,7%) dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT, 3 patientes (2,1%) dans le groupe linzagolix 100 mg, 1 patiente dans chacun des groupes placebo/linzagolix 200 mg + ABT (0,8%) et linzagolix 100 mg + ABT (0,7%), et aucun cas dans les groupes placebo et linzagolix 200 mg + ABT.

Les autres évènements les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 1\%$ des patientes au total) incluaient la diminution de la densité osseuse (1,6%) et les bouffées de chaleur (1,3%).

Un total de 19 TEAE graves a été rapporté chez 17 patientes (2,2%). Aucun évènement n'a été rapporté chez plus d'une patiente.

Des TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 42 patientes (5,5%) ; l'incidence de ces évènements était inférieure à celle observée au cours de la première période de traitement. Le taux d'arrêt était le plus bas dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT (1,3%) et le plus élevé dans le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200 mg + ABT (8,1%).

Les évènements rapportés chez plus d'une patiente incluaient :

- Diminution de la densité osseuse (n = 10 ; 1,3%), dont 1 (3,2%) dans le groupe placebo, 2 (1,6%) dans le groupe placebo/linzagolix 200 mg + ABT, 3 (2,1%) dans le groupe linzagolix 100 mg, 1 (0,7%) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, 2 (1,2%) dans le groupe linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT et 1 (0,6%) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT ;
- Hémorragie vaginale (n = 4), dont 2 (1,4%) dans le groupe linzagolix 100 mg et 2 (1,2%) dans le groupe linzagolix 200 mg/200 mg + ABT.

→ Variation de la DMO dans l'étude PRIMROSE 1

La variation de la DMO a été mesurée au niveau des trois sites anatomiques col du fémur, hanche et rachis lombaire aux semaines 24, 52 et 76 par rapport à l'inclusion. Ces variations ont également été analysées par Z-scores.

Résultats à la semaine 24 (analyse principale ; population SAF)

Dans la population SAF, les moyennes (ET) et médianes globales de DMO à l'inclusion étaient de :

- 1,137 (0,132) g/cm² et 1,127 g/cm² pour le rachis lombaire,
- 1,043 (0,139) g/cm² et 1,048 g/cm² pour la hanche,
- 0,945 (0,137) g/cm² et 0,932 g/cm² pour le col du fémur.

La variation de la DMO à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a pu être déterminée pour 283 patientes. Des diminutions de la DMO par rapport à l'inclusion ont été observées dans les groupes de traitement par linzagolix.

Le site anatomique le plus impacté a été le rachis lombaire, connu pour être le site le plus sensible aux changements de DMO en cas de suppression de l'E2. Lorsque linzagolix était administré sans ABT, la variation moyenne en pourcentage (borne basse IC95%) de la DMO a été de -2,0% (-3,3) dans le groupe linzagolix 100 mg et -3,2% (-3,9) dans le groupe linzagolix 200 mg. L'ajout d'ABT a permis de réduire la baisse de la DMO : -1,2% (-2,4) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -0,8% (-1,6) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.

Les diminutions de la DMO de la hanche et le col du fémur ont été plus faibles que celles observées pour le rachis lombaire. Les variations moyennes en pourcentage (borne basse IC95%) par rapport à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement par linzagolix sans ABT : au niveau de la hanche -1,1% (-2,3) dans le groupe linzagolix 100 mg et -1,3% (-2,0) dans le groupe linzagolix 200 mg, et au niveau du col du fémur, -1,6% (-2,8) linzagolix 100 mg et -1,4% (-2,6) linzagolix 200 mg. L'ajout d'ABT a permis d'atténuer la baisse de la DMO au niveau du col du fémur (-0,3% (-1,6) pour linzagolix 100 mg + ABT et -0,4% (-1,5) linzagolix 200 mg + ABT). Aucune diminution de la DMO n'a été observée au niveau de la hanche dans les groupes recevant l'ABT.

Z-scores

Dans les groupes de traitement par linzagolix, les z-scores médians de DMO, les intervalles interquartiles et les intervalles totaux au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur n'ont pas changé de manière substantielle entre l'inclusion et la semaine 24.

Au niveau du rachis lombaire (site le plus sensible), à l'inclusion les scores médians étaient compris entre 0,40 et 0,60 pour les groupes linzagolix et de 0,80 pour le groupe placebo.

A la semaine 24 :

- les z-scores médians étaient compris entre -0,10 (seule valeur négative, pour le groupe linzagolix 200 mg sans ABT) et 0,70 pour les groupes traités par linzagolix et de 0,60 pour le groupe placebo,

- les z-scores minimaux étaient compris entre -2,8 et -1,1 pour les groupes traités par linzagolix ; des z-scores $\leq -2,0$ ont été observés dans les groupes linzagolix 100 mg sans ABT (-2,8) et linzagolix 200 mg sans ABT (-2,0).

Au niveau des autres sites (hanche totale et col du fémur), les résultats étaient cohérents avec ceux observés au niveau du rachis lombaire. A la semaine 24, les z-scores médians pour les groupes linzagolix étaient compris entre 0,40 et 0,80 pour la hanche totale (0,40 pour le groupe placebo) et entre 0,00 et 0,50 pour le col du fémur (0,20 pour le groupe placebo).

Treize patientes ont arrêté le traitement en raison d'une diminution de la DMO à la semaine 24 : 3 patientes du groupe placebo, 2 patientes du groupe linzagolix 100 mg, 5 patientes du groupe linzagolix 100 mg + ABT, 2 patientes du groupe linzagolix 200 mg et 1 patiente du groupe linzagolix 100 mg + ABT.

Résultats à la semaine 52 (population SAF semaine 52)

La variation de la DMO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a pu être déterminée pour 179 patientes au niveau du rachis lombaire et pour 189 patientes au niveau de la hanche et du col du fémur.

Au niveau du rachis lombaire, les variations moyennes en pourcentage (borne basse IC95%) de la DMO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion étaient globalement comparables à celles observées à la semaine 24 : de -2,292% (-3,742) dans le groupe linzagolix 100 mg à +0,049% (-0,736) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT. Dans le groupe placebo, la variation moyenne en pourcentage (borne basse IC95%) par rapport à l'inclusion était de -0,831% (-2,079) se situant dans la fourchette des résultats des groupes linzagolix. Ces observations suggèrent une stabilisation de la réduction de la DMO avec la poursuite du traitement entre les semaines 24 et 52. L'ajout de l'ABT atténuait sensiblement la diminution de la DMO. Dans le groupe linzagolix 200 mg/linzagolix 200mg+ABT, la variation à la semaine 52 était plus faible que celle observée à la semaine 24 suggérant un rétablissement de la DMO après l'ajout de l'ABT.

Les résultats du col du fémur étaient comparables à ceux observés du rachis lombaire. À la semaine 52, la variation moyenne en pourcentage (IC95%) de la DMO par rapport à l'inclusion était comprise entre -2,688% (-4,709) dans le groupe linzagolix 100 mg et +0,562% (-1,948) dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT. L'ajout d'ABT a été associé à des diminutions plus faibles de la DMO.

Au niveau de la hanche, les diminutions de la DMO observées étaient inférieures à celles du rachis lombaire. À la semaine 52, la variation moyenne en pourcentage (IC95%) de la DMO par rapport à l'inclusion était comprise entre -1,908% (-3,166) dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200mg+ABT et +1,815% (-1,584) dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT. L'ajout d'ABT était généralement associé à des diminutions plus faibles de la DMO.

Z-scores

Dans les groupes de traitement par linzagolix, les z-scores médians de DMO, les intervalles interquartiles et les intervalles totaux au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur n'ont pas changé de manière substantielle entre l'inclusion et la semaine 52.

Au niveau du rachis lombaire (site le plus sensible), à la semaine 52,

- les z-scores médians étaient compris entre 0,00 et 0,80 pour les groupes linzagolix et de 0,70 pour le groupe placebo,
- les z-scores minimaux étaient compris entre -1,9 et -1,6 pour les groupes traités par linzagolix (aucun z-scores $\leq -2,0$ n'a été observé).

Au niveau des autres sites (hanche totale et col du fémur), les résultats étaient cohérents avec ceux observés au niveau du rachis lombaire. A la semaine 52, les z-scores médians pour les groupes linzagolix étaient compris entre 0,30 et 0,70 pour la hanche totale (0,60 pour le groupe placebo) et entre 0,00 et 0,40 pour le col du fémur (0,30 pour le groupe placebo).

Résultats à la semaine 76 (population SAF de suivi)

Au niveau du rachis lombaire, après l'arrêt du traitement à la semaine 52, un rétablissement de la DMO se rapprochant de la valeur à l'inclusion a été observé dans l'ensemble des groupes de traitement à l'exception du groupe linzagolix 100 mg + ABT. A la semaine 76, des tendances similaires ont été observées pour le col du fémur et la hanche.

Z-scores : Les z-scores médians de DMO à la semaine 76 étaient > 0 dans tous les groupes linzagolix, allant de 0,05 à 0,65 pour le rachis lombaire, de 0,40 à 1,00 pour la hanche totale et de 0,00 à 0,25 pour le col du fémur. Dans le groupe placebo/placebo, les z-scores médians étaient de 1,00 au niveau du rachis lombaire, de 0,45 au niveau du col du fémur et de 0,80 au niveau de la hanche totale. Dans le groupe placebo/ linzagolix 200 mg + ABT, les z-scores médians étaient de 1,30 au niveau du rachis lombaire, de 0,35 au niveau du col du fémur et de 0,50 au niveau de la hanche totale.

➔ Etude PRIMROSE 2

Résultats à la semaine 24 (population SAF)

Au sein de la population SAF, les moyennes (ET) et médianes globales de DMO à l'inclusion étaient de :

- 1,069 (0,123) g/cm² et 1,056 g/cm² pour le rachis lombaire,
- 0,952 (0,126) g/cm² et 0,953 g/cm² pour la hanche,
- 0,882 (0,121) g/cm² et 0,875 g/cm² pour le col du fémur.

La variation de la DMO à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a pu être déterminée pour 369 patientes. Des réductions de la DMO par rapport à l'inclusion ont été observées dans les groupes de traitement par linzagolix.

Le site anatomique le plus impacté était le rachis lombaire. Lorsque linzagolix était administré sans ABT, la variation moyenne en pourcentage (borne basse IC95%) de la DMO a été de -2,068% (-2,630) dans le groupe linzagolix 100 mg et -4,032% (-4,680) dans le groupe linzagolix 200 mg. L'ajout d'ABT a permis de réduire la baisse de la DMO : -0,998% (-1,570) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -1,350% (-1,956) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.

Pour la hanche et le col du fémur, les diminutions de la DMO étaient plus faibles que celles observées pour le rachis lombaire. Au niveau du col du fémur, la variation moyenne en pourcentage (borne basse IC95%) de la DMO a été de -0,882% (-1,617) dans le groupe linzagolix 100 mg et -2,193% (-2,801) dans le groupe linzagolix 200 mg ; les variations correspondantes au niveau de la hanche ont été de -0,887% (-1,390) dans le groupe linzagolix 100 mg et -1,903% (-2,433) dans le groupe linzagolix 200 mg. L'ajout d'ABT a été associé à une atténuation de la baisse de la DMO pour ces deux sites anatomiques : pour le col du fémur -0,795% (-1,374) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -0,774% (-1,399) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT, et pour la hanche -0,286% (-0,765) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -0,309% (-0,869) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.

Z-scores

Dans les groupes de traitement par linzagolix, les z-scores médians de DMO, les intervalles interquartiles et les intervalles totaux au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur n'ont pas changé de manière substantielle entre l'inclusion et la semaine 24.

Au niveau du rachis lombaire (site le plus sensible), à l'inclusion les scores médians étaient compris entre 0,25 et 0,40 pour les groupes linzagolix et de 0,30 pour le groupe placebo.

A la semaine 24 :

- les z-scores médians étaient compris entre -0,10 (seule valeur négative, pour le groupe linzagolix 200 mg sans ABT) et 0,30 pour les groupes traités par linzagolix et de 0,45 pour le groupe placebo,
- les z-scores minimaux étaient compris entre -2,0 et -2,5 pour les groupes traités par linzagolix.

Au niveau des autres sites (hanche totale et col du fémur), les résultats étaient cohérents avec ceux observés au niveau du rachis lombaire. A la semaine 24, les z-scores médians pour les groupes linzagolix étaient compris entre 0,40 et 0,70 pour la hanche totale (0,55 pour le groupe placebo) et entre 0,00 et 0,40 pour le col du fémur (0,30 pour le groupe placebo).

Treize patientes ont arrêté le traitement en raison d'une diminution de la DMO à la semaine 24 : 0 patiente du groupe placebo, 3 patientes du groupe linzagolix 100 mg, 1 patiente du groupe linzagolix 100 mg + ABT, 7 patientes du groupe linzagolix 200 mg et 2 patientes du groupe linzagolix 200 mg + ABT.

Résultats à la semaine 52 (population SAF semaine 52)

La variation de la DMO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a pu être déterminée pour 288 patientes au total. Des réductions de la DMO par rapport à l'inclusion ont été observées dans l'ensemble des groupes de traitement par linzagolix y compris le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT. Le site anatomique le plus impacté était le rachis lombaire. La réduction la plus importante a été observée dans le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200mg+ABT suivi du groupe linzagolix 100 mg. Pour le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200mg+ABT, la réduction par rapport à l'inclusion observée à la semaine 52 était plus faible que celle observée à la semaine 24, témoignant d'un rétablissement après l'ajout d'ABT. Pour les groupes ayant poursuivi avec le même traitement après la semaine 24, une diminution continue de la DMO a été observée jusqu'à la semaine 52, néanmoins la diminution était moins rapide que durant la première période de traitement. La variation moyenne en pourcentage (borne basse IC95%) de la DMO a été de :

- Rachis lombaire : -0,536% (-1,251) dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT, -2,401% (-3,142) dans le groupe linzagolix 100 mg, -1,479% (-2,016) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, -3,062% (-3,823) dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200mg+ABT et -2,026% (-2,808) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.
- Col du fémur : -0,774% (-1,457) dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT, -0,917% (-1,696) dans le groupe linzagolix 100 mg, -0,418% (-1,155) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, -1,780% (-2,456) dans le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200mg+ABT et -0,386% (-1,128) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.
- Hanche : -0,141% (-0,740) dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT, -0,991% (-1,525) dans le groupe linzagolix 100 mg, -0,445% (-1,074) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT, -1,292% (-1,869) dans le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200mg+ABT et -0,316% (-0,918) dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT.

Z-scores : Dans les groupes de traitement par linzagolix, les z-scores médians de DMO, les intervalles interquartiles et les intervalles totaux au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur n'ont pas changé de manière substantielle entre l'inclusion et la semaine 52.

Au niveau du rachis lombaire (site le plus sensible), à la semaine 52,

- les z-scores médians étaient compris entre 0,10 et 0,45 pour les groupes linzagolix et de 0,30 pour le groupe placebo,
- les z-scores minimaux étaient compris entre -1,0 et -2,5 pour les groupes traités par linzagolix ; des z-scores $\leq -2,0$ ont été observés dans les groupes linzagolix 100 mg (-2,4), linzagolix 200 mg/200 mg + ABT (-2,2) et linzagolix 200 mg + ABT (-2,5).

Au niveau des autres sites (hanche totale et col du fémur), les résultats étaient cohérents avec ceux observés au niveau du rachis lombaire. A la semaine 52, les z-scores médians pour les groupe linzagolix étaient compris entre 0,50 et 0,70 pour la hanche totale (0,50 pour le groupe placebo) et entre et de 0,10 et 0,40 pour le col du fémur (0,40 pour le groupe placebo).

Résultats à la semaine 76 (population SAF de suivi)

La variation de la DMO à la semaine 76 par rapport à l'inclusion a pu être déterminée pour 225 patientes pour le rachis lombaire et 224 patientes pour la hanche et le col du fémur.

Au niveau du rachis lombaire, après l'arrêt du traitement à la semaine 52, une augmentation de la DMO se rapprochant de la valeur à l'inclusion a été observée dans l'ensemble des groupes de traitement. Dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT, une légère augmentation moyenne par rapport à l'inclusion a été observée à la semaine 76. Pour les autres groupes de traitement, la variation moyenne en pourcentage (IC95%) par rapport à l'inclusion était plus faible qu'à la semaine 52, allant de -0,664% (-1,436 ; 0,109) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT à -2,282% (-3,076 ; -1,489) dans le groupe linzagolix 100 mg.

Au niveau de la hanche, une légère augmentation par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT. Pour les autres groupes de traitement, la variation moyenne en pourcentage (IC95%) par rapport à l'inclusion était comprise entre -0,087% (-0,812 ; 0,638) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -1,078% (-1,944 ; -0,212) dans le groupe linzagolix 100 mg.

Au niveau du col du fémur, une augmentation de la DMO se rapprochant de la valeur à l'inclusion a été observée dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT, une légère diminution dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT, et un maintien de la DMO dans les autres groupes de traitement. La variation moyenne en pourcentage (IC95%) par rapport à l'inclusion était comprise entre -0,427% (-1,146 ; 0,293) dans le groupe linzagolix 100 mg + ABT et -1,240% (-2,125 ; -0,355) dans le groupe linzagolix 200mg/ linzagolix 200mg+ABT.

Les z-scores médians de DMO à la semaine 76 étaient > 0 dans tous les groupes de traitement, allant de 0,20 à 0,40 pour le rachis lombaire, de 0,30 à 0,80 pour la hanche totale et de 0,05 à 0,50 pour le col du fémur.

→ Etude d'extension PRIMROSE 3

PRIMROSE 3 est une étude d'extension de PRIMROSE 1 et 2, dont l'objectif principal était d'évaluer l'évolution de la DMO à long terme, après l'arrêt du traitement.

Les patientes éligibles devaient avoir reçu au moins 20 semaines de traitement par placebo ou linzagolix 100 ou linzagolix 200 mg $\pm$ ABT dans le cadre des études PRIMROSE 1 ou 2, et avoir effectué une imagerie DXA dans les 35 jours suivant la fin du traitement. Les patientes pouvaient être incluses dans l'étude dans un délai maximum de 24 mois à compter de leur dernière administration du traitement de l'étude.

L'étude consistait en une visite d'éligibilité et jusqu'à trois visites de suivi à 12, 18 et 24 mois après la fin du traitement de l'étude dans le cadre de PRIMROSE 1 ou 2. Selon la date d'inclusion, les patientes

ont réalisé toutes les visites de suivi ou seulement certaines. La participation à l'étude prenait fin après la visite du mois 24. Les patientes ne recevaient aucun traitement au cours de l'étude.

Un total de 134 patientes a été inclus dans l'étude dont 130 ont été incluses dans la population de tolérance. Parmi les patientes de la population de tolérance, des visites à 12, 18 et 24 mois ont été réalisées respectivement chez 30 (21,9%), 76 (55,5%) et 109 (79,6%) patientes. Un total de 24 patientes (17,5%) a arrêté prématurément l'étude. Les raisons d'arrêt incluait la volonté de la patiente (7,3%), la perte de vue (4,4%) et autre (5,8%).

Les résultats de DMO présentés ci-dessous correspondent à ceux du rachis lombaire.

Entre l'initiation du traitement de l'étude et la fin du traitement

Chez les patientes qui ont été suivies dans le cadre de l'étude PRIMROSE 3, la diminution moyenne (ET) de la DMO au cours du traitement, était la plus élevée dans les groupes linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT, linzagolix 100 mg et linzagolix 200 mg + ABT. La variation moyenne (ET) de la DMO dans les autres groupes de traitement par linzagolix a été comparable à celle observée dans le groupe placebo.

Entre la fin du traitement et la visite du mois 24

Entre la valeur à l'arrêt du traitement et à la visite mois 24 de PRIMROSE 3 (c'est-à-dire au moins 24 mois après l'arrêt du traitement), la variation moyenne (ET) de la DMO a été comprise entre -0,375% (4,187) et + 3,173% (5,885).

Elle a été minime dans le groupe placebo (+0,120 [1,848]%) et comparable aux variations dans les groupes placebo/ linzagolix 200 mg + ABT (-0,375 [4,187] %) et linzagolix 200 mg + ABT (-0,319 [4,083] %) qui ont été les seuls pour lesquels une légère diminution a été observée. Une augmentation a été observée dans les autres groupes. L'augmentation moyenne (ET) la plus marquée de la DMO a été observée dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT (borne inférieure de l'IC95% > 0).

Entre l'initiation du traitement et la visite du mois 24

Entre la valeur pré-traitement et à la visite mois 24 de PRIMROSE 3 (c'est-à-dire au moins 24 mois après l'arrêt du traitement), la variation moyenne (ET) de la DMO a été comprise entre -1,985 (4,234) % dans le groupe linzagolix 200 mg + ABT et 0,093 (4,373) % dans le groupe linzagolix 200 mg/ linzagolix 200 mg + ABT.

La variation moyenne (ET) de la DMO dans le groupe placebo a été de -0,699 (2,701) %. Sur la base des IC95% de la variation moyenne en pourcentage de la DMO (comprennent la valeur 0), aucune tendance claire n'a pu être observée dans aucun des groupes de traitement.

Le résumé des risques du PGR d'YSELTY (version du 01/07/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Diminution de la densité minérale osseuse
Risques importants potentiels	Adénocarcinome de l'endomètre utérin et de la glande mammaire Intervalle QT prolongé Toxicité embryofœtale Toxicité hépatique
Informations manquantes	Diminution de la densité minérale osseuse en cas de traitement continu pendant > 12 semaines avec linzagolix 200 mg avec ABT et linzagolix 100 mg avec ou sans ABT.

Résumé du profil de sécurité figurant dans le RCP

Les effets indésirables les plus couramment observés dans les études cliniques pivots de phase 3 étaient des bouffées de chaleur et des maux de tête, qui ont été signalés avec une fréquence plus élevée à des doses plus élevées et moins fréquemment lors de la prise concomitante d'ABT (ci-après « avec ABT »). Des bouffées de chaleur ont été signalées chez 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % et 31 % des femmes traitées par 100 mg avec ABT, 200 mg avec ABT, 100 mg et 200 mg, respectivement. De même, des maux de tête ont été signalés plus fréquemment à des doses plus élevées et ont diminué avec ABT (1,4%, 2,4%, 4% et 6,2% pour 100 mg avec ABT, 200 mg avec ABT, 100 mg et 200 mg respectivement).

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

YSELT (linzagolix) s'administre par voie orale avec ou sans traitement hormonal estroprogestatif d'appoint et nécessite l'utilisation concomitante d'une contraception non hormonale efficace. En raison du risque de diminution de la densité minérale osseuse (DMO) avec une utilisation prolongée, la dose de 200 mg sans ABT concomitant ne doit pas être prescrite pour plus de 6 mois.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Etude PASS de suivi des patientes traitées pendant plus de 12 mois et jusqu'à 4 ans de traitement.

→ Dans d'autres indications

Dans l'endométriose :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
EDELWEISS 2 18-OBE2109-002 (NCT03986944)	Phase III Données de tolérance uniquement
EDELWEISS 5 18-OBE2109-005 (NCT04372121)	Phase III (extension de l'étude EDELWEISS 2) Données de tolérance uniquement
EDELWEISS 318-OBE2109-003 (NCT03992846)	Etude pivot de phase III multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif principal est de démontrer l'efficacité et la tolérance de linzagolix par voie orale à la dose de 75 mg en monothérapie ou 200 mg en association à une ABT (ABT : estradiol (E2) 1 mg / acétate de noréthistérone (NETA) 0,5 mg) pendant 3 mois, dans le traitement de la douleur modérée à sévère associée à l'endométriose
EDELWEISS 6 18-OBE2109-006 (NCT04335591)	Phase III Efficacité et tolérance de linzagolix dans le traitement de la douleur associée à l'endométriose

4. Discussion

La demande repose sur 2 études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2 de phase III, multicentriques, comparatives, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif est de démontrer la supériorité du linzagolix seul ou en association avec une add-back thérapie (ABT) estro-progestative par rapport au placebo en termes de réduction des saignements menstruels associés au fibrome utérin chez des femmes préménopausées. La durée de la phase randomisée, en double aveugle a été de 52 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 24 semaines sans recevoir aucun traitement de l'étude. Le critère de jugement principal, à savoir le volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion) et les critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui évaluaient différents critères relatifs aux pertes menstruelles étaient évalués après 24 semaines de traitement.

→ Etude PRIMROSE 1

La population FAS comportait 511 patientes, dont 346 (67,7%) ont été traitées jusqu'à la semaine 24. Les raisons d'arrêt du traitement avant la semaine 24 (n=165) incluaient notamment la survenue d'EI (18,8%), un défaut d'efficacité (3,6%) et la survenue d'une grossesse (0,6%). Le volume moyen (ET) des pertes menstruelles était de 198,78 (114,08) mL. Le poids moyen des patientes était de 88,4 (19,5) kg et l'IMC moyen (ET) était de 32,70 (6,89) kg/m². Le niveau d'Hb moyen (ET) était de 10,69 (1,72) g/dL. Environ un tiers des patientes avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 10 g/dL (pourcentages de 25,2% (n=26/103 groupe placebo) à 36,2% (n=38/105 groupe linzagolix 200 mg).

A la semaine 24, une réduction statistiquement significative du volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion) a été montrée pour chacun des 4 groupes traités par linzagolix par rapport au groupe placebo ($p \leq 0,003$ pour les 4 comparaisons) (population FAS).

La significativité statistique a été atteinte pour l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés ($p < 0,0125$) pour les groupes linzagolix 100 mg + ABT, linzagolix 200 mg et linzagolix 200 mg + ABT. Pour le groupe linzagolix 100 mg, le dernier critère de la séquence hiérarchique n'était pas statistiquement significatif.

→ Etude PRIMROSE 2

La population FAS comportait 501 patientes, dont 424 (84,6%) ont reçu le traitement jusqu'à la semaine 24. Les principales raisons d'arrêt du traitement avant la semaine 24 étaient : la volonté de la patiente (6,8%) et survenue d'EI (4,6%). Le poids et IMC moyens (ET) étaient de 74,06 (15,90) kg et 27,02 (5,57) kg/m², respectivement. Le volume moyen (ET) des pertes menstruelles était de 216,53 (135,02) mL. Le niveau d'Hb moyen (ET) était de 11,46 (1,72) g/dL. Une minorité de patientes (18,6 %, n= 93/501) avaient un niveau d'Hb à l'inclusion < 10 g/dL.

A la semaine 24, une réduction statistiquement significative du volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion) a été observée pour l'ensemble des groupes linzagolix par rapport au groupe placebo ($p \leq 0,001$ pour chacune des 4 comparaisons).

La significativité statistique a été atteinte pour l'ensemble des critères hiérarchisés ($p < 0,0125$) et la séquence hiérarchique n'a pas été interrompue.

→ Tolérance

Les principaux TEAE rapportés avec le linzagolix étaient les bouffées de chaleur, maux de tête et anémie. L'évènement le plus fréquent parmi TEAE considérés comme étant liés à linzagolix par l'investigateur était les bouffées de chaleur rapportées par 65 patientes (31,0%) dans le groupe linzagolix

200 mg et de fréquence similaire dans les groupes linzagolix 100 mg (10,1%) et 200 mg + ABT (9,6%). Les autres événements les plus fréquents incluaient les maux de tête (3,3%) et les nausées (6,2%).

Après 24 semaines de traitement, des diminutions de la DMO par rapport à l'inclusion ont été observées dans les groupes de traitement par linzagolix. Le site anatomique le plus impacté a été le rachis lombaire, connu pour être le site le plus sensible aux changements de DMO en cas de suppression de l'E2. L'ajout d'ABT a permis de réduire la baisse de la DMO, sans l'annuler.

Dans l'étude PRIMROSE 1, après 52 semaines de traitement, il a été suggéré une stabilisation de la réduction de la DMO avec la poursuite du traitement entre les semaines 24 et 52.

Dans l'étude PRIMROSE 2, après 52 semaines de traitement, des réductions de la DMO par rapport à l'inclusion ont été observées dans l'ensemble des groupes de traitement par linzagolix y compris le groupe placebo/ linzagolix 200mg+ABT.

A la semaine 76, au niveau du rachis lombaire, après l'arrêt du traitement à la semaine 52, un rétablissement de la DMO se rapprochant de la valeur à l'inclusion a été observé dans l'ensemble des groupes de traitement, à l'exception du groupe linzagolix 100 mg + ABT dans l'étude PRIMROSE 2.

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2 dans des analyses exploratoires.

Les limites identifiées dans les études de phase III avec YSELT (linzagolix) portent notamment sur les points suivants :

- les populations incluses dans les études étaient en situation d'obésité dans l'étude américaine et de surpoids dans l'étude européenne ; cela est susceptible d'influencer notamment la tolérance, car le risque d'ostéoporose est moindre dans ces populations. Par ailleurs, l'obésité est un facteur de risque identifié de cancer de l'endomètre, mais la durée limitée des études ne permettait pas d'évaluer ce risque.
- les patientes incluses étaient modérément anémiées, avec environ un tiers des patientes pour PRIMROSE 1 et 18,6% pour PRIMROSE 2 avec un taux d'Hb à l'inclusion < 10 g/dL.
- le taux d'arrêt d'étude dans PRIMROSE 1 était notable avec 67,7% des patientes (n=346/511) traitées jusqu'à la semaine 24. Les raisons d'arrêt du traitement avant la semaine 24 (n=165) incluaient notamment la survenue d'EI (18,8% comparable entre les groupes linzagolix et placebo) ou un défaut d'efficacité (3,6%).
- le volume des pertes sanguines était calculé au moyen de la méthode de l'hématine alcaline, méthode indirecte peu utilisée en pratique clinique ; le score de Higham étant plus utilisé.
- alors qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents et qu'une comparaison était possible, excepté avec RYEQO en raison d'un développement concomitant, YSELT (linzagolix) 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 YSELT (linzagolix) était le volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction ≥ 50% par rapport à l'inclusion).
- de même, on ne dispose pas de comparaison d'YSELT (linzagolix) versus les agonistes de la GnRH, réservés aux cas sévères sur une courte durée avant une chirurgie programmée.
- les résultats des 2 études PRIMROSE ne permettent pas de distinguer les deux posologies en termes d'efficacité ; la posologie de 200 mg/jour ne semblant pas apporter un bénéfice supplémentaire conséquent en termes d'efficacité par rapport à la posologie de 100 mg/jour.
- la quantité d'effet d'YSELT (linzagolix) apparaît modeste par rapport au placebo, qui lui-même avait une efficacité notable dans les 2 études avec 35% (n=36/103) de répondeuses au placebo dans PRIMROSE 1 et 29,4% (n=30/102) dans PRIMROSE 2.

- il n'a pas été démontré avec robustesse un bénéfice d'YSELT (linzagolix) sur d'autres symptômes liés au fibrome tels que la douleur, la réduction du volume des fibromes, la qualité de vie, critères d'intérêt dans cette maladie, évalués en tant que critères de jugement secondaires exploratoires.
- les études n'ont pas été conçues pour démontrer qu'YSELT (linzagolix) permettait de retarder une éventuelle chirurgie du fibrome.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'YSELT (linzagolix) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

YSELT (linzagolix) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. YSELT (linzagolix) 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 YSELT (linzagolix) par rapport aux autres traitements médicamenteux indiqués dans les ménorragies et métrorragies des fibromes ou dans le traitement préopératoire des fibromes ; ainsi que par rapport à RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) d'indication superposable à YSELT (linzagolix), en raison de leur développement concomitant.

Il n'est pas démontré qu'YSELT (linzagolix) permette de retarder une éventuelle chirurgie du fibrome.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités dans le paragraphe 2.2. A noter que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) a fait l'objet d'un développement concomitant avec YSELT (linzagolix).

5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

YSELT (linzagolix) 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 YSELT (linzagolix) 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de YSELT (linzagolix) 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité versus placebo des deux dosages d'YSELT (linzagolix) avec ou sans estro-progestatif associé sur le volume des pertes menstruelles (définie par un volume ≤ 80 mL et une réduction $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion) (critère de jugement principal) évalué à 24 semaines dans deux études de phase III,
- d'une quantité d'effet du linzagolix qui apparaît modeste sur les saignements, avec une efficacité notable du placebo observée dans les 2 études,
- de l'absence de données comparatives versus un comparateur cliniquement pertinent, alors qu'une telle comparaison était possible, excepté avec RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) d'indication superposable, en raison de leur développement concomitant,
- de l'absence de données robustes sur un éventuel effet d'YSELT (linzagolix) sur d'autres symptômes d'intérêt 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 d'YSELT (linzagolix), 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 d'YSELT (linzagolix) qui met en évidence un effet sur la densité minérale osseuse partiellement atténué, mais non annulé, par l'ajout d'une thérapie estro-progestative, avec un recul de traitement avec le linzagolix limité à 52 semaines dans des populations en surpoids ou obèses considérées comme étant moins à risque d'impact sur la densité osseuse,

la Commission considère qu'YSELTy 100 mg, 200 mg (linzagolix) comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 2.2).

5.5 Population cible

La population cible d'YSELTy (linzagolix) 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 13 630 229 (INSEE estimation de la population au 1^{er} janvier 2023)¹. Sur la base d'une prévalence de 4,6%² et d'une proportion de 50,6%³ de patientes avec des symptômes modérés à sévères, 317 257 femmes auraient un fibrome utérin avec des symptômes modérés à sévères.

La population cible est estimée à 317 257 patientes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.