

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone

RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024

- Endométriose
- Femme adulte en âge de procréer
- Secteurs : ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « chez les femmes adultes en âge de procréer dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est un traitement de seconde intention, chez les femmes en échec de leur traitement médical ou chirurgical. Dans les 2 études de phase III, les traitements médicaux antérieurs comprenaient les contraceptifs oestroprogestatifs oraux, les progestatifs, incluant le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, l'acétate de médroxyprogestérone et le diénogest, les agonistes GnRH, les antagonistes GnRH autres que le rélugolix.

En l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent recommandé en seconde intention, et en l'absence de précisions sur les stratégies thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses reçues par les femmes incluses dans les 2 études de phase III, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux recommandés en seconde intention dans l'endométriose. La place de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport à la chirurgie est difficile à préciser car les 2 études ne renseignent pas suffisamment sur les stratégies thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses précédemment reçues.

La durée de traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'est pas limitée dans l'AMM. Il n'a pas été observé d'effet notable de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sur la densité minérale osseuse avec un recul maximal de 104 semaines dans les études cliniques, mais portant sur un faible effectif de patientes. Par ailleurs, les patientes ayant des antécédents de fracture en lien avec un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse étaient exclues des études. Il est

	important de surveiller la densité minérale osseuse sous traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) comme préconisé dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) doit être régulièrement réévalué. Compte tenu de ses caractéristiques, à savoir une association fixe de 3 principes actifs administrés par voie orale dans un seul comprimé, le rélugolix (antagoniste de la GnRH) associé à un œstrogène et à un progestatif, la prescription de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) doit se faire dans le respect des nombreuses mises en garde/précautions d'emploi ou contre-indications, notamment en présence ou cas d'antécédents de maladie thromboembolique veineuse et de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle. Une information doit être délivrée aux patientes sur les propriétés contraceptives de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) et sur le risque de survenue de grossesse.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible 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 supériorité démontrée de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) versus placebo sur les 2 co-critères de jugement principaux (dysménorrhées et douleurs pelviennes non menstruelles) dans 2 études cliniques de phase III de méthodologie comparable, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent et qu'une comparaison était possible, – de l'efficacité antalgique versus placebo plus importante sur les dysménorrhées que sur les douleurs pelviennes non menstruelles, avec un effet placebo non négligeable, évaluées sur la base de scores dont les seuils fixés sont discutables, et une consommation d'opioïdes qui diminue de manière significative mais ne s'annule pas avec la prise de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone), – du profil de tolérance de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) qui apparaît favorable ; néanmoins le maximum de recul à 104 semaines de traitement n'a concerné qu'un effectif de 163 patientes, ce qui ne permet pas de garantir l'absence d'effet sur la densité minérale osseuse avec une utilisation sur une durée plus longue. Par principe de précaution, les femmes ayant des antécédents de fracture liée à un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse ne pouvaient pas être incluses dans les études, – la survenue de grossesses dans les études interroge sur l'efficacité contraceptive de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) ; ces grossesses étant possiblement en lien avec un oubli de doses chez la plupart des patientes concernées dans le mois précédant la date estimée de la conception, la Commission de la transparence considère que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

Population cible	La population cible est estimée au minimum à 13 000 patientes.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude SPIRIT 1	13
3.2.2	Etude SPIRIT 2	15
3.2.3	Etude d'extension	18
3.3	Profil de tolérance	20
3.4	Données d'utilisation	23
3.5	Modification du parcours de soins	23
3.6	Programme d'études	24
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3	Service Médical Rendu	27
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5	Population cible	28
5.6	Autres recommandations de la Commission	29

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 – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone (H01CC54) RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimés (CIP : 34009 302 393 4 6) – 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 84 (3 x 28) comprimés (CIP : 34009 550 850 0 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GEDEON RICHTER FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 16/07/2021 Date du rectificatif : 13/11/2023 (extension d'indication) Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie-obstétrique
Posologie dans l'indication évaluée	Un comprimé de RYEQO doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association d'hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, et d'antagoniste de la GnRH.
Mécanisme d'action	Le rélugolix est un antagoniste non peptidique des récepteurs de la GnRH qui se lie aux récepteurs de la GnRH dans l'antéhypophyse et les inhibe. L'administration d'estradiol exogène permet d'atténuer les symptômes associés à un état hypœstrogénique, tels que les symptômes vasomoteurs et la diminution de la densité minérale osseuse. L'ajout d'un progestatif réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes chez les femmes non hystérectomisées.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) a l'AMM aux Etats-Unis dans l'indication « <i>Management of moderate to severe pain associated with endometriosis</i> ». En Europe, le prix de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) est en attente de publication en Allemagne, Belgique et Espagne ; et la prise en charge est en cours d'évaluation dans les autres pays.

Autres indications de l'AMM	RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) est également indiqué dans le « traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins » (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) dans l'indication des fibromes et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (Avis du 18/05/2022) ¹ .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 29 mai 2024. • Date d'audition du laboratoire : 3 juillet 2024. • Date d'adoption de l'avis définitif : 10 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : contributions écrites des associations EndoFrance, ENDOMind France, Justice Endométriose. – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'endométriose est définie par la présence anormale d'amas de tissu endométrial en dehors de l'utérus, que ce soit dans la cavité péritonéale (ovaire, péritoine, intestin, diaphragme) ou en extra péritonéal (vessie, uretères, rectum). Des localisations rares peuvent concerner la cavité thoracique. Des symptômes douloureux invalidants rythmés par le cycle menstruel peuvent apparaître. D'autres femmes peuvent rester asymptomatiques ; l'endométriose est alors découverte lors d'un bilan d'infertilité, même si le lien entre endométriose et infertilité n'est pas entièrement élucidé.

Il existe trois classes phénotypiques d'endométriose bien distinctes :

- l'endométriose ovarienne (endométriome) dans 30 % des cas, visualisée le plus souvent à l'échographie pelvienne ;
- l'endométriose profonde (atteinte d'organes) dans 20 % des cas, visualisée le plus souvent à l'IRM pelvienne ;
- l'endométriose superficielle (limitée au péritoine), comprenant des formes mixtes, dans 70 à 80 % des cas, visualisée exclusivement lors d'une coelioscopie exploratoire^{2,3}.

La présence anormale de tissu endométrial restant confinée à l'utérus se nomme adénomyose.

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

La sévérité des symptômes ressentie par la patiente est mal corrélée au degré de l'atteinte lésionnelle visualisée macroscopiquement lors d'une coelioscopie exploratoire et classée selon l'échelle rASRM⁴ (classe I à IV ; du stade lésionnel le plus léger au plus sévère). L'endométriose lorsqu'elle est symptomatique est une maladie qui affecte souvent la femme jeune en âge de procréer. Les symptômes, pouvant survenir en dehors de la période des règles, sont principalement des douleurs intenses

¹ RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) n'est, à ce jour, pas inscrit au remboursement.

² Mackenzie SC, Stephen J, Williams L, Daniels J, Norrie J, Becker CM, et al. Effectiveness of laparoscopic removal of isolated superficial peritoneal endometriosis for the management of chronic pelvic pain in women (ESPrIT2): protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *Trials* 2023;24(1):425. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-023-07386-x>

³ Marschall H, Forman A, Lunde SJ, Kesmodel US, Hansen KE, Vase L. Is laparoscopic excision for superficial peritoneal endometriosis helpful or harmful? Protocol for a double-blinded, randomised, placebo controlled, three-armed surgical trial. *BMJ Open* 2022;12(11):e062808. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062808>

⁴ Revised American Society for Reproductive Medicine.

notamment dans les régions pelviennes et abdominales, des troubles urinaires et digestifs, des dyspareunies et/ou une infertilité. Les douleurs peuvent apparaître dès l'adolescence et être invalidantes. L'endométriose symptomatique est une maladie chronique avec une grande variété de présentations cliniques. Les fiches de synthèse élaborées conjointement par la HAS et le CNGOF dans le cadre de recommandations de Bonne Pratique pour la prise en charge de l'endométriose⁵ listent les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose : les dysménorrhées intenses, les dyspareunies profondes, les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale, les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale et l'infertilité.

D'autres symptômes comme la fatigue, une hématurie, un saignement rectal douloureux peuvent être présents⁶.

L'endométriose impacte la qualité de vie sexuelle, sociale, professionnelle, familiale des femmes comme en témoignent les contributions des associations de patientes.

Épidémiologie

En France, on estime entre 1,5 et 2,5 millions le nombre de femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose, soit une femme sur 10, selon le rapport de proposition d'une stratégie nationale contre l'endométriose 2022-2025⁷.

La prévalence de la maladie symptomatique dans les études représentatives de la population générale (excluant les études hospitalières) se situerait entre 1 et 6 % des femmes de 15 à 50 ans ; allant de 1 et 2 % dans les registres identifiant les endométrioses diagnostiquées jusqu'à une valeur proche de 6 % dans les enquêtes déclaratives auprès des femmes (ayant un faible taux de réponse et un risque de sélection limité)⁸.

Selon la HAS, la population atteinte d'endométriose pourrait représenter de 600 000 à 700 000 femmes âgées de 18 à 50 ans sur la base des chiffres populationnels de l'INSEE en 2020 (soit 13 millions de femmes en âge de procréer) et si une prévalence de l'ordre de 5 % en population générale est retenue (comme le suggèrent les experts français du groupe FRIENDS)⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations sur la prise en charge de l'endométriose élaborées conjointement par la HAS et le CNGOF en 2017¹⁰, l'endométriose nécessite une prise en charge lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe. La prise en charge médicale comprend des traitements antalgiques et anti-inflammatoires, ainsi que les traitements hormonaux. Le choix de ce traitement doit être guidé par les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente.

⁵ HAS /CNGOF. Fiche de synthèse Prise en charge de l'endométriose. Recommandations de Bonne Pratique. Décembre 2017

⁶ Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al on behalf of the ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline : endometriosis. Human Reproduction Open. 2022, Feb 26;2022(2):1-26. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009> www.eshre.eu/guidelines

⁷ Rapport de proposition d'une stratégie nationale contre l'endométriose (2022 -2025). Dr Chrysoula Zacharopoulou.

⁸ Évaluation du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose. HAS - Rapport d'évaluation validé par le Collège le 21 décembre 2023

⁹ Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46(2):159-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.09.004>

¹⁰ HAS CNGOF. Recommandation de bonne pratique. Prise en charge de l'endométriose. Décembre 2017.

Compte tenu de la stratégie diagnostique pour la recherche des lésions, la prise en charge des symptômes douloureux peut être empirique dans un premier temps avec un traitement antalgique. Toutefois, les anti-inflammatoires ne peuvent pas être des traitements sur une longue période¹⁰. Par ailleurs les antalgiques de palier 1 peuvent ne pas suffire à soulager les douleurs intenses. Des phénomènes de sensibilisation peuvent compliquer la prise en charge de ces douleurs.

Selon les recommandations HAS CNGOF, en 1^{ère} intention dans l'endométriose douloureuse, il est recommandé la prise d'un traitement hormonal, avec une contraception estroprogestative ou le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel à 52 mg (hors AMM)¹¹.

Les traitements hormonaux de seconde intention recommandés sont la contraception microprogestative orale au désogestrel (hors AMM), l'implant à l'étonogestrel (hors AMM), les agonistes de la GnRH associés à une *add back* thérapie (ABT) et le diénogest¹¹.

Les progestatifs indiqués dans le traitement de l'endométriose comprennent des spécialités par voie orale à base de chlormadinone, médrogestone, dihydrogestérone et le diénogest. La place des macroprogestatifs n'a pas été précisée dans les recommandations HAS CNGOF⁵.

Suite au risque identifié de méningiome avec l'acétate de chlormadinone, la commission de la transparence a estimé qu'il s'agit d'un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale¹². Pour le diénogest et le désogestrel (recommandé hors AMM dans l'endométriose), le risque de méningiome n'est pas connu et ne peut être exclu à ce jour¹³. Des études complémentaires sur le risque de méningiome associé à ces progestatifs sont nécessaires notamment au regard de leur utilisation croissante¹³. Selon les recommandations de l'ANSM, la prescription de médrogestone peut rester justifiée en première intention dans l'endométriose avec une surveillance par imagerie cérébrale (IRM) en lien avec le surrisque identifié de méningiome¹³. Une imagerie cérébrale (IRM) est nécessaire à l'instauration d'un traitement avec une spécialité à risque avéré de méningiome¹³.

Les agonistes de la gonadoréline (GnRHa) sont autorisés dans le traitement de l'endométriose avec une durée limitée à 6 mois de traitement. La prescription d'une *add back* thérapie avant le 3^{ème} mois d'un traitement par agoniste de la GnRH est recommandée pour limiter les effets secondaires¹⁰.

Dans les cas particuliers associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, une seule spécialité, ENANTONE (leuproréline), est autorisée pour une durée de traitement jusqu'à 1 an en associant une hormonothérapie de substitution à partir du 3^{ème} mois.

Les agonistes de la GnRH sont recommandés en seconde ligne de traitement pour les patientes avec une douleur associée à l'endométriose dont les symptômes persistent après un traitement médical de première ligne, en raison de leurs limitations liées à la profonde suppression de la production d'œstrogènes après un effet *flare up* (accentuation importante des symptômes), de la réversibilité imprévisible du traitement lorsque les formes injectables à libération prolongée sont utilisées¹⁴.

Selon les recommandations européennes ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*)⁶ de 2022, les options de traitement de l'endométriose douloureuse sont :

- la contraception hormonale combinée (voie orale, anneau vaginal ou transdermique),
- les progestatifs (voie orale, DIU au lévonorgestrel, implant à l'étonogestrel) en tenant compte de leur profil de tolérance différent,

¹¹ HAS – CNGOF. Synthèse de la Recommandation de Bonne Pratique. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Décembre 2017.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg et 10 mg. 12 juillet 2023.

¹³ ANSM. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque. Publié le 18/12/2023.

¹⁴ Fernandez H, Agostini A, Baffet H, Chabbert-Buffet N, Descamps P, Estrade JP, Giraudet G et al. Update on the management of endometriosis-associated pain in France. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 52 (2023) 102664. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102664>

- en seconde intention : les agonistes de la GnRH (associés à une *add back* thérapie) ou les antagonistes de la GnRH.

A noter que chez la femme sans désir de grossesse, les recommandations ESHRE⁶ préconisent l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase en cas de douleurs liées à une endométriose et réfractaires aux autres traitements médicaux et chirurgicaux, éventuellement en association avec les contraceptifs oraux, les progestatifs, les agonistes de la GnRH et les antagonistes de la GnRH. Les recommandations HAS CNGOF ne recommandent pas l'utilisation des anti-aromatases.

Selon les recommandations HAS CNGOF, après chirurgie, un traitement hormonal (COP ou SIU au lévonorgestrel 52 mg en première intention) permet de réduire le risque de récurrence douloureuse et d'améliorer la qualité de vie des patientes (en l'absence de souhait de grossesse)¹¹. Après chirurgie d'endométriose, la prescription d'une COP en postopératoire permet de prévenir le risque de récurrence (en l'absence de souhait de grossesse). Il n'y a pas lieu de prescrire des agonistes de la GnRH en postopératoire dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les médicaments recommandés en seconde intention sont les analogues de la GnRH mentionnés dans le tableau ci-après⁶.

Tableau 1 : médicaments indiqués dans l'endométriose et recommandés en seconde intention

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Analogues de la GnRH				
ZEULIDE 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (leuproréline) LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL	Traitement de l'endométriose. Il peut être utilisé en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie.	05/01/2022	Important	ASMR V
DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) forme à libération prolongée sur 3 mois (triptoréline) IPSEN PHARMA	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)	16/03/2016 25/07/2018	Important	ASMR V
DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours (triptoréline) IPSEN PHARMA	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)	16/03/2016	Important	ASMR V
ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie (leuproréline) TAKEDA FRANCE	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV).	05/12/2018	Important	ASMR V
ENANTONE LP 3,75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie (leuproréline) TAKEDA FRANCE	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV).	05/12/2018	Important	ASMR V
SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale (nafaréline)	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et	18/02/2015	Important	ASMR V

PFIZER FRANCE	extragénitale (du stade I au stade IV).			
GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies (triptoréline) FERRING	Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogénèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.	01/07/2015	Important	-

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation car bien que disposant d'une AMM dans l'endométriose, ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- DANATROL 200 mg, gélule (danazol) (avis du 05/06/2019)
- DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable (acétate de médroxyprogestérone) (avis du 11/10/2017)

➔ Traitements non-médicamenteux

La chirurgie, qui relève d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, peut concerner l'endométriose péritonéale superficielle, l'endométriose ovarienne et l'endométriose infiltrante profonde et tous les stades de la maladie (CNGOF / HAS RBP 2017 ; ESHRE 2022). Après chirurgie pour endométriose profonde, des taux de récurrences entre 6 et 67 % sont rapportés à 2 ans, avec une moyenne estimée autour de 20 %, et entre 20,5 % et 42,5 % à 5 ans. Le taux de récurrences s'établit en moyenne autour de 40 – 50 %. Les options thérapeutiques évoquées pour prendre en charge une récurrence après chirurgie pour endométriose profonde, sont une chirurgie itérative ou parfois une hystérectomie avec annexectomie bilatérale ou un traitement médical associant un blocage de la fonction ovarienne et des antalgiques.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer d'alternatives thérapeutiques à visée curative, bien tolérées et qui améliorent la qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) repose sur :

- 2 études cliniques de phase III¹⁵ SPIRIT 1 (MVT-601-3101) et SPIRIT 2 (MVT-601-3102), de méthodologie comparable, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, qui ont évalué l'efficacité antalgique et la tolérance du rélugolix administré avec une faible dose d'estradiol (E2) et d'acétate de noréthindrone (NETA) chez des femmes souffrant de douleurs modérées à très sévères associées à une endométriose et non naïves de traitement médical ou chirurgical, après 24 semaines de traitement.

¹⁵ Giudice LC et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet 2022 ; 399: 2267–79

- une étude d’extension, SPIRIT Extension, qui a inclus 802 patientes ayant complété l’une des 2 études de phase III SPIRIT 1 ou SPIRIT 2 afin d’évaluer l’efficacité et la tolérance sur le long terme du traitement par rélugolix + E2/NETA, en ouvert, jusqu’à 80 semaines.

3.2 Synthèse des données d’efficacité

Objectif et schéma des études

Il s’agit d’études de phase III, comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l’objectif était de démontrer la supériorité de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) par rapport au placebo en termes de dysménorrhées et de douleurs pelviennes non menstruelles, chez des femmes adultes âgées de 18 à 50 ans.

Les critères d’inclusion comprenaient notamment :

- diagnostic d’endométriose et ayant eu dans les 10 ans précédant la signature du consentement une visualisation directe ou lors d’une chirurgie et/ou une confirmation histopathologique de l’endométriose, par exemple lors d’une laparoscopie ou d’une laparotomie,
- lors de la visite de screening, patiente rapportant des douleurs modérées, sévères ou très sévères pendant les règles les plus récentes (dysménorrhées) ou dans le mois précédant pour les douleurs pelviennes non menstruelles (DPNM),
- pendant la période de run-in du jour 1 au jour 35 (R1 à R35), patiente ayant eu un score NRS (Numeric Rating Scale = échelle numérique d’évaluation) de dysménorrhée $\geq 4,0$ pendant au moins 2 jours et :
 - score NRS moyen de DPNM $\geq 2,5$, ou
 - score NRS moyen de DPNM $\geq 1,25$ et score NRS de DPNM $\geq 5,0$ pendant 4 jours au moins

Pour les patientes ayant moins de 3 scores de dysménorrhées entre R1 et R35, les scores entre les jours R36 à R70 devaient être inclus pour la détermination de l’éligibilité jusqu’à ce qu’un total de 3 scores soit disponible pour la période de run-in.

Les études comprenaient les périodes suivantes :

- période de screening de 1 à 15 jours,
- période de run-in sous placebo d’environ 35 jours, l’objectif de la période placebo de run-in était d’exclure de la phase randomisée de l’étude des patientes présentant une réponse importante au placebo ou suffisamment importante pour ne pas remplir les critères de sévérité de la douleur,
- période de traitement randomisé pendant 24 semaines,
- période de suivi d’environ 30 jours.

Traitements reçus

Les patientes ont été randomisées (ratio d’allocation 1 :1 :1) entre les 3 groupes :

- rélugolix + E2/NETA : rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant E2 1 mg et NETA 0,5 mg¹⁶ pendant 24 semaines¹⁷

¹⁶ L’association fixe (estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg) est commercialisée en France pour le traitement des symptômes de la ménopause et la prévention de l’ostéoporose.

¹⁷ Correspondant aux 3 principes actifs de RYEQO.

- rélugolix + E2/NETA décalé : rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule de placebo pendant 12 semaines suivi par rélugolix 40 mg en comprimé + une gélule contenant E2 1 mg et NETA 0,5 mg pendant 12 semaines¹⁸
- placebo : un comprimé de placebo + une gélule de placebo pendant 24 semaines

A partir du 2^{ème} jour de la visite de screening, les patientes pouvaient recevoir si besoin des analgésiques, spécifiés dans le protocole, mais pas à titre préventif.

La randomisation était stratifiée sur la région géographique (Amérique du Nord versus toutes les autres régions du monde) et sur le nombre d'années depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ou ≥ 5 ans).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était basé sur la comparaison entre le groupe rélugolix + E2/NETA et le groupe placebo sur 2 co-critères :

- les dysménorrhées : proportion de patientes remplissant le critère de réponse à la semaine 24/fin de la période d'évaluation du traitement de la douleur, soit une réduction moyenne des scores NRS d'au moins 2,8 points¹⁹ et pas d'augmentation de l'utilisation des analgésiques (rapportée quotidiennement dans l'agenda),
- les douleurs pelviennes non menstruelles (DPNM) : proportion de patientes remplissant le critère de réponse à la semaine 24/fin de la période d'évaluation du traitement de la douleur, soit une réduction moyenne des scores NRS d'au moins 2,1 points¹⁹ et pas d'augmentation de l'utilisation des analgésiques (rapportée quotidiennement dans l'agenda).

L'étude était positive si les 2 co-critères étaient statistiquement significatifs (p bilatéral < 0,05).

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en ITT modifiée (ITTm ou mITT) définie comme toutes les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (sauf cas contraire précisé dans le plan d'analyse statistique).

Les 7 critères de jugements secondaires avec procédure hiérarchique de test afin d'éviter l'inflation du risque alpha étaient basés sur la comparaison entre le groupe rélugolix + E2/NETA et le groupe placebo :

1. changement du questionnaire de qualité de vie EHP-30 entre l'état basal et la semaine 24
2. changement du score NRS moyen des dysménorrhées entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement
3. changement du score NRS moyen des DPNM entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement
4. changement du score NRS global moyen des douleurs pelviennes entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement
5. proportion des patientes n'utilisant pas d'opioïdes spécifiés par le protocole pour les douleurs d'endométriose à la semaine 24/fin du traitement
6. changement du score NRS moyen des dyspareunies entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement
7. proportion des patientes n'utilisant pas d'analgésiques pour les douleurs d'endométriose à la semaine 24/fin du traitement

¹⁸ Ce groupe ne correspondait pas à RYEQO.

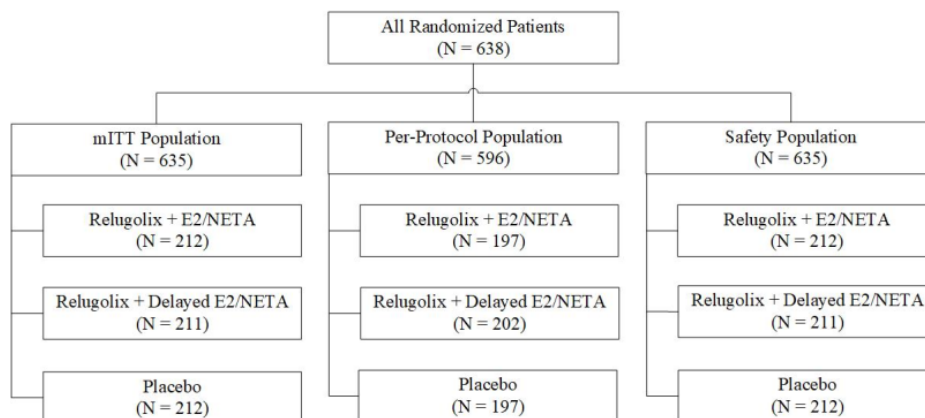
¹⁹ Selon l'EPAR « the thresholds were not based on external data and are thus not considered to be formally validated and should be interpreted with caution. »

3.2.1 Etude SPIRIT 1

Population de l'étude

Un total de 638 femmes a été randomisé dans 124 centres de 13 pays entre septembre 2017 et juin 2020 (base de données gelée le 17/06/2020).

Figure 1 – Nombre de patientes dans chacune des populations d'analyse par groupe de traitement (toutes les patientes randomisées) – étude SPIRIT 1 – MVT-601-3101



Abbreviations: E2 = estradiol; mITT = modified intent-to-treat (Population); N = number of patients; NETA = norethindrone acetate.

Three patients were excluded due to not receiving any treatment after randomization.

Source: [Table 8.1.1.1](#)

La proportion de patientes ayant terminé les 24 semaines de l'étude était similaire avec 181 (85,4%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 174 (81,7%) patientes dans le groupe placebo.

La proportion de patientes ayant arrêté prématurément l'étude était de 31 (14,6%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 38 (17,8%) patientes dans le groupe placebo. Les raisons d'arrêt prématuré les plus fréquentes étaient : retrait de la patiente (39 [6,1%] patientes au global), effet indésirable (20 [3,1%] patientes au global), manque d'efficacité (15 [2,4%] patientes au global).

Les proportions d'arrêts pour effets indésirables étaient de 3,3% des patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA versus 1,9% dans le groupe placebo.

Les patientes ayant terminé l'étude et éligibles avaient la possibilité de participer à l'étude d'extension à long terme (étude MVT-601-3103). Parmi les 638 patientes randomisées, 413 (64,7%) patientes ont participé à cette étude. Parmi les 537 patientes ayant terminé l'étude, environ 77% des patientes ont participé à l'étude d'extension à long terme.

Les déviations majeures au protocole ont concerné 30,2% (n=64) des patientes du groupe rélugolix + E2/NETA et 27,8% (n=59) des patientes du groupe placebo. La principale raison était celle de procédures clés de l'étude non réalisées (pourcentages de patientes de 24,5% et 18,9% respectivement).

L'âge moyen (déviations standard [DS]) des patientes était de 34,2 (6,56) ans. L'IMC moyen était de 25,8 (6,17) kg/m². Une minorité des patientes ont été incluses en Amérique du Nord (19,1%) et 80,9% des patientes dans les autres pays, dont 68% en Europe.

Le délai moyen (DS) depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose était de 4,0 ans (3,54).

Sur une échelle NRS de 11 points (de 0=pas de douleur à 10=pire douleur imaginable), le score médian pour les dysménorrhées était de 7,3 et le score médian des DPNM était de 5,8.

A l'état basal, l'évaluation globale par la patiente des dysménorrhées était sévère ou très sévère pour 472 (84,5%) patientes, et celles pour les DPNM était sévère ou très sévère pour 241 (43,3%) patientes.

Un total de 275 (43,6%) patientes rapportaient que leurs activités quotidiennes étaient significativement ou très significativement limitées par l'endométriose dans les 4 semaines précédentes.

Une pathologie significative était rapportée par visualisation directe lors d'une chirurgie : 54,0% des patientes avaient un endométriome, 40,3% avaient des adhérences ovariennes, et 28,6% des adhérences tubaires. Les localisations anatomiques les plus fréquemment visualisées d'endométriose étaient les ovaires (59,0%), le péritoine (38,8%), et le cul de sac postérieur (30,4%).

Une majorité des patientes (83,9%) avait précédemment eu une intervention chirurgicale pour le traitement de l'endométriose ou un traitement médical de l'endométriose (69,4%). Les traitements hormonaux utilisés pour le traitement de l'endométriose incluaient : le diénogest pour 160 (25,2%) patientes, des contraceptifs oestroprogestatifs oraux pour 110 (17,3%) patientes, des agonistes GnRH pour 66 (10,4%) patientes, un DIU au lévonorgestrel pour 18 (2,8%) patientes, l'acétate de médroxyprogestérone pour 15 (2,4%) patientes, et un antagoniste GnRH pour 10 (1,6%) patientes.

Pendant la période de run-in (soit l'état basal), 189 (89,2%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 183 (86,3%) patientes dans le groupe placebo ont utilisé des analgésiques spécifiés par le protocole de palier 1 (ibuprofène) pour les douleurs pelviennes. Le nombre et le pourcentage de patientes ayant utilisé des analgésiques de palier 2 (opioïde ou association avec opioïde) étaient de 64 (30,2%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 56 (26,4%) patientes dans le groupe placebo.

Les antécédents de symptômes ou les symptômes actuels liés à l'endométriose autres que les dysménorrhées et les DPNM incluaient les dyspareunies profondes (47,7%), les douleurs rectales ou à la défécation (18,9%), l'infertilité ou la baisse de la fertilité (15,0%), la dysurie (9,3%), l'urgence ou la fréquence des mictions (9,0%), l'hématurie (0,8%), et autres symptômes (20,0%).

Durant l'étude, la durée moyenne d'exposition (DS) au traitement était de 22,9 (6,20) semaines pour le groupe rélugolix + E2/NETA et 22,7 (6,34) semaines pour le groupe placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA versus le groupe placebo sur les 2 composantes du critère de jugement principal dans la population ITTm :

- dysménorrhées : 158 (74,5%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 57 (26,9%) patientes dans le groupe placebo avaient une diminution du score NRS des dysménorrhées $\geq 2,8$ points sans augmentation de l'usage d'analgésiques, soit une différence entre les groupes de 47,6% (IC 95% : 39,27%, 56,01%) en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA ($p < 0,0001$).
- DPNM : 124 (58,5%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 84 (39,6%) patientes dans le groupe placebo avaient une diminution du score NRS des DPNM $\geq 2,1$ points sans augmentation de l'usage d'analgésiques, soit une différence entre les groupes de 18,9% (IC 95% : 9,52%, 28,21%) en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA ($p < 0,0001$).

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

Les résultats sur les 7 critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha, qui ont mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA versus le groupe placebo, figurent dans le tableau ci-après :

Tableau 2 : Synthèse des résultats des 2 composantes du critère principal de jugement et des 7 critères secondaires clés analysés selon une séquence hiérarchique – population ITTm – étude SPIRIT 1

Critère de jugement	rélugolix + E2/NETA N=212	placebo N=212	différence (IC 95%) p
Critère de jugement principal			
Dysménorrhées Nombre et % de réponse au traitement	158 (74.5%)	57 (26.9%)	47.6% (39.3, 56.0) <0.0001
Douleurs pelviennes non menstruelles Nombre et % de réponse au traitement	124 (58.5%)	84 (39.6%)	18.9% (9.5, 28.2) <0.0001
Critères de jugement secondaires			
Changement du score EHP-30 entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-33.8 (1.83)	-18.7 (1.83)	-15.1 (2.33) (-19.7, -10.5) <0.0001
Changement du score NRS des dysménorrhées entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-5.1 (0.19)	-1.8 (0.19)	-3.3 (0.26) (-3.8, -2.8) < 0.0001
Changement du score NRS des DPNM entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-2.9 (0.18)	-2.0 (0.18)	-0.9 (0.24) (-1.4, -0.4) 0.0002
Changement du score NRS global des douleurs pelviennes entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-3.1 (0.17)	-1.9 (0.17)	-1.1 (0.24) (-1.6, -0.7) < 0.0001
Proportion de patientes n'utilisant pas d'opioïdes spécifiés au protocole pour les douleurs d'endométriose à la semaine 24/fin du traitement, n (%) (2)	182 (85.8%)	162 (76.4%)	9.4% (2.0%, 16.8%) 0.0005
Changement du score NRS des dyspareunies entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-2.4 (0.21)	-1.7 (0.22)	-0.7 (0.29) (-1.3, -0.1) 0.0149
Proportion de patientes n'utilisant pas d'analgésiques pour les douleurs d'endométriose à la semaine 24/fin du traitement, n (%) (3)	119 (56.1%)	65 (30.7%)	25.5% (16.4%, 34.6%) < 0.0001

MMC : moyenne des moindres carrés, ET : erreur-type, DPNM : douleurs pelviennes non menstruelles

(1) MMC et valeur de p pour les différences entre les groupes rélugolix + E2/NETA et placebo, rélugolix + E2/NETA décalé et placebo étaient basées sur un modèle à effets mixtes avec le traitement, la valeur à l'état basal, la visite et la région géographique (Amérique du Nord, autres pays), délai depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans), et l'interaction traitement/visite incluse comme un effet fixe; la visite était aussi incluse dans le modèle comme effet aléatoire pour chaque patiente et une matrice de covariance non structurée était supposée.

(2) Différence entre les proportions de réponse rélugolix + E2/NETA moins placebo. IC 95% basé sur approximation à distribution normale. Valeur de p basée sur test de Cochran-Mantel-Haenszel test stratifié sur usage à l'état basal d'opioïdes, délai depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans), la région géographique (Amérique du Nord, autres pays)

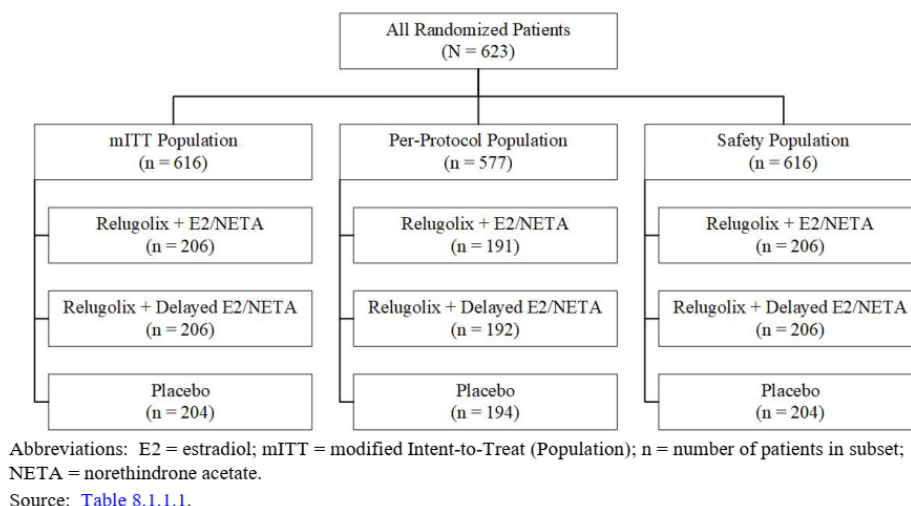
(3) Différence entre les proportions de réponse rélugolix + E2/NETA moins placebo. IC 95% basé sur approximation à distribution normale. Valeur de p basée sur test de Cochran-Mantel-Haenszel test stratifié sur usage à l'état basal d'analgésiques, délai depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans), la région géographique (Amérique du Nord, autres pays)

3.2.2 Etude SPIRIT 2

Population de l'étude

Un total de 623 femmes a été randomisé dans 95 centres de 11 pays entre septembre 2017 et avril 2020 (base de données gelée le 15/04/2020).

Figure 2 – Nombre de patientes dans chacune des populations d'analyse par groupe de traitement (toutes les patientes randomisées) – étude SPIRIT 2 – MVT-601-3102



La proportion des patientes ayant terminé les 24 semaines de l'étude était similaire avec 174 (83,7%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 168 (80,8%) patientes dans le groupe placebo.

La proportion de patientes ayant arrêté prématurément l'étude était similaire avec 34 (16,3%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 39 (18,8%) patientes dans le groupe placebo. Les arrêts dus à un manque d'efficacité étaient plus fréquents dans le groupe placebo 9 (4,3%) patientes vs 4 (1,9%) dans le groupe rélugolix + E2/NETA.

Les patientes ayant terminé l'étude et éligibles avaient la possibilité de participer à l'étude d'extension à long terme (étude MVT-601-3103). Parmi les 623 patientes randomisées, 507 ont terminé l'étude. Parmi les 507 patientes ayant terminé l'étude, 389 patientes ont participé à l'étude d'extension à long terme (62,4% des patientes randomisées et 76,7% des patientes ayant terminé l'étude).

Les déviations majeures au protocole ont concerné 18,9% (n=39) des patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 13,7% (n=28) des patientes dans le groupe placebo. La principale raison était celle de procédures clés de l'étude non réalisées (pourcentages de patientes de 8,7% et 7,4% respectivement).

L'âge moyen (déviations standard [DS]) était de 33,7 (6,66) ans. L'IMC moyen variait de 25,8 (6,17) kg/m² (groupe placebo) à 26,2 (5,9) kg/m² (groupe rélugolix + E2/NETA décalé). Une minorité de patientes (25%) avaient été incluses en Amérique du Nord et 75% des patientes dans les autres pays.

Le délai médian depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose était de 3,3 ans.

Sur une échelle NRS de 11 points (de 0=pas de douleur à 10=pire douleur imaginable), le score médian pour les dysménorrhées était de 7,0 et le score médian des DPNM était de 5,8.

A l'état basal, l'évaluation globale par la patiente des dysménorrhées était sévère ou très sévère pour 404 (77,7%) patientes, et celles pour les DPNM était sévère ou très sévère pour 215 (41,4%) patientes.

Un total de 270 (44,3%) patientes rapportaient que leurs activités quotidiennes étaient significativement ou très significativement limitées dans les 4 semaines précédentes.

Une pathologie significative était rapportée par visualisation directe lors d'une chirurgie : 53,0% des patientes avaient un endométriome, 38,5% avaient des adhérences ovariennes, et 21,3% des adhérences tubaires. Les localisations anatomiques les plus fréquemment visualisées d'endométriose étaient les ovaires (56,3%), le cul de sac postérieur (46,9%) et le péritoine (42,1%).

Une majorité des patientes (82,5%) avait précédemment eu une intervention chirurgicale pour le traitement de l'endométriose ou un traitement médical de l'endométriose (70,0%).

Les traitements hormonaux utilisés pour le traitement de l'endométriose incluait : le diénogest pour 81 (13,1%) patientes, des contraceptifs oestroprogestatifs oraux pour 79 (12,8%) patientes, des agonistes GnRH pour 28 (4,5%) patientes, la médroxyprogestérone pour 14 (2,3%) patientes, un DIU au lévonorgestrel pour 11 (1,8%) patientes, et un antagoniste GnRH pour 10 (1,6%) patientes.

Pendant la période de run-in (soit l'état basal), 186 (90,3%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 184 (90,2%) patientes dans le groupe placebo ont utilisé des analgésiques spécifiés par le protocole de palier 1 (ibuprofène) pour les douleurs pelviennes. Le nombre et le pourcentage de patientes ayant utilisé des analgésiques de palier 2 (opioïde ou association avec opioïde) étaient de 100 (48,5%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 95 (46,6%) patientes dans le groupe placebo.

Les antécédents de symptômes ou les symptômes actuels liés à l'endométriose autres que les dysménorrhées et les DPNM incluait les dyspareunies profondes (50,2%), l'infertilité ou la baisse de la fertilité (24,4%), les douleurs rectales ou à la défécation (21,8%), la dysurie (7,0%), l'urgence ou la fréquence des mictions (5,2%), et l'hématurie (1,1%).

Résultats sur le critère de jugement principal

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA versus le groupe placebo sur les 2 composantes du critère de jugement principal, dans la population ITTm :

- dysménorrhées : 155 (75,2%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 62 (30,4%) patientes dans le groupe placebo avaient une diminution du score NRS des dysménorrhées ≥ 2,8 points sans augmentation de l'usage d'analgésiques, soit une différence entre les groupes de 44,9% (IC 95% : 36,21%, 53,49%) en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA (p < 0,0001).
- DPNM : 136 (66,0%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 87 (42,6%) patientes dans le groupe placebo avaient une diminution du score NRS des DPNM ≥ 2,1 points sans augmentation de l'usage d'analgésiques, soit une différence entre les groupes de 23,4% (IC 95% : 14,00%, 32,75%) en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA (p < 0,0001).

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

Les résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha figurent dans le tableau ci-après. Le résultat du 7^{ème} et dernier critère de jugement, à savoir l'utilisation d'analgésiques spécifiés par le protocole pour les douleurs d'endométriose, était non significatif.

Tableau 3 – Synthèse des résultats des 2 composantes du critère principal de jugement et des 7 critères secondaires clés analysés selon une séquence hiérarchique – population ITTm – étude SPIRIT 2

Critère de jugement	rélugolix + E2/NETA N=206	placebo N=204	différence (IC 95%) p
Critère principal de jugement			
Dysménorrhées Nombre et % de réponse au traitement	155 (75.2%)	62 (30.4%)	44.9% (36.2, 53.5) <0.0001
Douleurs pelviennes non menstruelles Nombre et % de réponse au traitement	136 (66.0%)	87 (42.6%)	23.4% (14.0, 32.7) <0.0001
Critères secondaires clés de jugement			
Changement du score EHP-30 entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-32.2 (1.68)	-19.9 (1.69)	-12.3 (2.25) (-16.7, -7.9)

			<0.0001
Changement du score NRS des dysménorrhées entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-5.1 (0.19)	-2.0 (0.19)	-3.2 (0.26) (-3.7, -2.7) < 0.0001
Changement du score NRS des DPNM entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-2.7 (0.17)	-2.0 (0.17)	-0.7 (0.23) (-1.2, -0.3) 0.0012
Changement du score NRS global des douleurs pelviennes entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-2.9 (0.16)	-2.0 (0.17)	-0.9 (0.22) (-1.4, -0.5) < 0.0001
Changement du score NRS des dyspareunies entre l'état basal et la semaine 24, MMC (ET) (1)	-2.4 (0.19)	-1.9 (0.19)	-0.5 (0.26) (-1.0, -0.0) 0.0371
Proportion de patientes n'utilisant pas d'opioïdes spécifiés au protocole pour les douleurs d'endométriose à la semaine 24/fin du traitement, n (%) (2)	169 (82.0%)	135 (66.2%)	15.9% (7.5%, 24.2%) < 0.0001
Changement entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement de l'utilisation d'analgésiques spécifiés par le protocole pour les douleurs d'endométriose basé sur le nombre moyen de comprimés, MMC (ET) (1)	-0.5 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.1 (0.07) (-0.3, 0.0) NS

MMC : moyenne des moindres carrés, ET : erreur-type, DPNM : douleurs pelviennes non menstruelles

(1) MMC et valeur de p pour les différences entre les groupes rélugolix + E2/NETA et placebo, rélugolix + E2/NETA décalé et placebo étaient basées sur un modèle à effets mixtes avec le traitement, la valeur à l'état basal, la visite et la région géographique (Amérique du Nord, autres pays), délai depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans), et l'interaction traitement/visite incluse comme un effet fixe; la visite était aussi incluse dans le modèle comme effet aléatoire pour chaque patiente et une matrice de covariance non structurée était supposée.

(2) Différence entre les proportions de réponse rélugolix + E2/NETA moins placebo. IC 95% basé sur approximation à distribution normale. Valeur de p basée sur test de Cochran-Mantel-Haenszel test stratifié sur usage à l'état basal d'opioïdes, délai depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans), la région géographique (Amérique du Nord, autres pays)

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études SPIRIT 1 et SPIRIT 2 dans des analyses exploratoires sur la base du questionnaire EQ-5D-5L incluant également 5 domaines ainsi qu'une évaluation de l'état de santé global par échelle visuelle analogique. Aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

La qualité de vie des patientes a également été analysée dans les 2 études par le biais du questionnaire EHP-30 (Endometriosis Health Profile – 30), questionnaire spécifique à l'endométriose et incluant 5 domaines, ainsi qu'un module évaluant spécifiquement l'impact de l'endométriose sur l'activité professionnelle, qui était le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé ayant montré une supériorité versus placebo.

3.2.3 Etude d'extension

Le principal objectif de l'étude de phase 3 SPIRIT EXTENSION multicentrique, en ouvert, non comparative était d'évaluer l'efficacité à long terme du traitement par rélugolix 40 mg par jour en association avec l'add-back thérapie incluant une faible dose d'estradiol et l'acétate de noréthistérone¹⁷ sur les douleurs associées à l'endométriose à 52 et 104 semaines chez des patientes ayant terminé l'une des études pivot de phase 3 (SPIRIT 1 ou SPIRIT 2) d'une durée de 24 semaines.

Pour la période des 104 semaines de traitement, des évaluations descriptives de l'efficacité et de la tolérance à long terme ont été faites entre l'état basal de l'étude pivot et la semaine 104 de l'étude d'extension pour les 3 groupes de traitements de l'étude pivot.

La visite à l'état basal de l'étude pivot était le point de référence pour cette étude d'extension afin d'évaluer les changements des différents critères. Ainsi, les scores de douleur évalués à l'état basal de l'étude pivot étaient ceux considérés comme scores à l'état basal à la fois pour les études pivot et pour l'étude extension.

Critères de jugement d'efficacité

Le critère de jugement principal était identique à celui des études SPIRIT 1 et SPIRIT 2, à savoir :

- critère des dysménorrhées (diminution du score NRS des dysménorrhées $\geq 2,8$ points sans augmentation de l'usage d'analgésiques)
- critère des DPNM (diminution du score NRS des DPNM $\geq 2,1$ points sans augmentation de l'usage d'analgésiques)

Dans la mesure où ces composantes ont été évaluées à la semaine 52 et à la semaine 104, il y avait donc 4 composantes évaluées.

Pour les patientes randomisées dans le groupe rélugolix + E2/NETA de l'étude pivot, les données d'efficacité et de tolérance allaient jusqu'à 104 semaines. Pour les patientes randomisées dans le groupe placebo de l'étude pivot, cela correspondait à un traitement par rélugolix + E2/NETA pendant 80 semaines.

Résultats

Parmi les 802 patientes incluses dans l'étude d'extension, 681 patientes (84,9%) ont complété les 52 semaines de traitement et 501 patientes (62,5%) des patientes ont complété les 104 semaines de traitement. Au total, 300 patientes ont arrêté le traitement prématurément, les raisons les plus fréquentes étaient un retrait de la patiente (104 patientes [13,0%]) ou autres raisons (88 patientes [11,0%]). Des arrêts pour effets indésirables ont été rapportés pour 66 patientes (8,2%).

Les déviations majeures au protocole ont concerné 151 (54,5%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 157 (57,1%) dans le groupe placebo. Les déviations majeures les plus fréquentes étaient le non respect des examens/procédures prévus au protocole : 116 (41,9%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 116 (42,2%) dans le groupe placebo.

La population d'analyse de l'étude comprenait 277 patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA, 247 dans le groupe rélugolix + E2/NETA décalé et 275 dans le groupe placebo, soit au total 799 patientes sur les 802 incluses dans l'étude. Trois patientes (1 dans le groupe rélugolix + E2/NETA, 2 dans le groupe placebo) n'ont pas été incluses dans la population d'analyse, en raison d'un non-respect des règles de bonne pratique clinique dans un site investigateur. La population de tolérance était identique à celle de la population d'analyse.

Dans le groupe rélugolix + E2/NETA, l'âge moyen (DS) était de 34,1 (6,55) ans versus 34,3 (6,48) ans dans le groupe placebo.

Le délai moyen depuis le diagnostic chirurgical de l'endométriose était de 4,2 ans dans la population totale.

Les caractéristiques spécifiques de la maladie à l'état basal étaient cohérentes avec une population de femmes atteintes d'endométriose et ayant des douleurs modérées à sévères et étaient similaires

dans les 3 groupes. Sur une échelle NRS de 11 points (de 0=pas de douleur à 10=pire douleur imaginable), le score moyen pour les dysménorrhées était entre 7,0 et 7,2 et celui des DPNM était entre 5,5 et 5,7 dans les différents groupes de traitement.

La DMO moyenne au niveau lombaire était de 1,14 g/cm².

Résultats sur le critère de jugement principal

Critère des dysménorrhées

Dans le groupe rélugolix + E2/NETA, 235 patientes (84,8%) atteignaient le critère de réponse pour les dysménorrhées à la semaine 52. A la semaine 104/fin du traitement, le taux était identique.

Dans le groupe placebo, les patientes recevaient le traitement actif rélugolix+E2/NETA jusqu'à 80 semaines dans l'étude d'extension. A la semaine 52, 208 patientes (75,6%) atteignaient le critère de réponse pour les dysménorrhées. A la semaine 104/fin du traitement, le taux augmentait légèrement (221 patientes, 80,4%).

Critère des DPNM

Dans le groupe rélugolix + E2/NETA, 204 patientes (73,6%) atteignaient le critère de réponse pour les DPNM à la semaine 52. A la semaine 104/fin du traitement, le taux était pratiquement identique avec 210 patientes (75,8%).

La proportion de patientes atteignant le critère de réponse pour les DPNM augmentait progressivement pendant les 24 premières semaines de traitement, puis continuaient à augmenter avec le traitement à long terme. A la semaine 16, la majorité des patientes (54,2%) atteignait le critère de réponse ; ce pourcentage augmentait à 66,4% à la semaine 24, était entre 70 et 74% entre la semaine 44 et 52, et à 75,8% à la semaine 104/fin du traitement.

Dans le groupe placebo, les patientes recevaient le traitement actif rélugolix + E2/NETA jusqu'à 80 semaines. A la semaine 52, 187 patientes (68,0%) atteignaient le critère de réponse pour les DPNM. A la semaine 104/fin du traitement, le taux était de 73,1% (201 patientes).

3.3 Profil de tolérance

→ Étude SPIRIT 1

Au moins un EI a été rapporté pour 151 (71,2%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 140 (66,0%) patientes dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement dus à un EI étaient rapportés à une fréquence numériquement plus importante dans le groupe rélugolix + E2/NETA group (3,8%) vs placebo (1,9%).

Les EI graves étaient rapportés pour 3 (1,4%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 5 (2,4%) patientes dans le groupe placebo.

Tableau 4 – Effets indésirables liés au traitement à l'étude rapportés chez 5% au moins des patientes quel que soit le groupe de traitement – population de tolérance – SPIRIT 1

Terme préférentiel	Rélugolix + E2/NETA N=212	Rélugolix + E2/NETA décalé N=211	Placebo N=212
Nb de patientes avec au moins un EI lié au traitement par rélugolix ou E2/NETA, n (%)	86 (40.6%)	125 (59.2%)	73 (34.4%)

Céphalées	31 (14.6%)	40 (19.0%)	23 (10.8%)
Bouffées de chaleur	22 (10.4%)	70 (33.2%)	21 (9.9%)
Acné	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.2%)

Tableau 5 – Effets indésirables d'intérêt particulier – population de tolérance SPIRIT 1

Terme préférentiel	Rélugolix + E2/NETA N=212	Rélugolix + E2/NETA décalé N=211	Placebo N=212
Troubles hépatiques	4 (1.9%)	3 (1.4%)	5 (2.4%)
Effets osseux	5 (2.4%)	8 (3.8%)	6 (2.8%)
Troubles vasomoteurs	22 (10.4%)	73 (34.6%)	23 (10.8%)
Troubles de l'humeur	12 (5.7%)	21 (10.0%)	10 (4.7%)
Troubles métaboliques	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)

→ Étude SPIRIT 2

Au moins un EI a été rapporté pour 166 (80,6%) patientes dans le groupe rélugolix + E2/NETA et 153 (75,0%) patientes dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement dus à un EI étaient rapportés à une fréquence numériquement plus importante dans le groupe rélugolix + E2/NETA group (5,3%) vs placebo (3,9%).

Tableau 6 – Effets indésirables liés au traitement à l'étude rapportés chez 5% au moins des patientes quel que soit le groupe de traitement – population de tolérance – SPIRIT 2

Terme préférentiel	Rélugolix + E2/NETA N=206	Rélugolix + E2/NETA décalé N=206	Placebo N=204
Nb de patientes avec au moins un EI lié au traitement par rélugolix ou E2/NETA, n (%)	112 (54.4%)	1117 (56.8%)	83 (40.7%)
Céphalées	40 (19.4%)	38 (18.4%)	33 (16.2%)
Bouffées de chaleur	27 (13.1%)	70 (34.0%)	6 (2.9%)
Baisse de la DMO	11 (5.3%)	12 (5.8%)	5 (2.5%)
Baisse de la libido	11 (5.3%)	8 (3.9%)	4 (2.0%)

→ Étude SPIRIT Extension

Les effets indésirables liés au traitement et d'intérêt particulier rapportés dans l'étude d'extension figurent dans les tableaux ci-après.

Tableau 7 – Résumé des effets indésirables liés au traitement et rapportés chez au moins 5% des patientes – Etude SPIRIT Extension

	Rélugolix + E2/NETA N=277		Rélugolix + E2/NETA décalé N=247		Placebo N=275	
	Cumul	Extension	Cumul	Extension	Cumul	Extension
Patientes avec au moins un EI n (%)	172 (62.1%)	94 (33.9%)	175 (70.9%)	93 (37.7%)	177 (64.4%)	135 (49.1%)
Céphalées	71 (25.6%)	12 (4.3%)	60 (24.3%)	3 (1.2%)	60 (21.8%)	11 (4.0%)

	Rélugolix + E2/NETA N=277		Rélugolix + E2/NETA décalé N=247		Placebo N=275	
	Cumul	Extension	Cumul	Extension	Cumul	Extension
Bouffées de chaleur	38 (13.7%)	7 (2.5%)	104 (42.1%)	8 (3.2%)	40 (14.5%)	22 (8.0%)
Diminution de la DMO	25 (9.0%)	9 (3.2%)	28 (11.3%)	9 (3.6%)	17 (6.2%)	8 (2.9%)
Sécheresse vulvovaginale	24 (8.7%)	14 (5.1%)	18 (7.3%)	7 (2.8%)	11 (4.0%)	9 (3.3%)
Baisse de la libido	18 (6.5%)	2 (0.7%)	15 (6.1%)	6 (2.4%)	15 (5.5%)	9 (3.3%)
Humeur dépressive	15 (5.4%)	13 (4.7%)	11 (4.5%)	7 (2.8%)	15 (5.5%)	12 (4.4%)
Nausées	15 (5.4%)	2 (0.7%)	7 (2.8%)	0	14 (5.1%)	8 (2.9%)
Alopécie	14 (5.1%)	8 (2.9%)	11 (4.5%)	5 (2.0%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)
Sauts d'humeur	12 (4.3%)	5 (1.8%)	10 (4.0%)	2 (0.8%)	15 (5.5%)	9 (3.3%)
Métrorragies	11 (4.0%)	6 (2.2%)	7 (2.8%)	5 (2.0%)	19 (6.9%)	15 (5.5%)
Acné	10 (3.6%)	0	11 (4.5%)	0	22 (8.0%)	0
Arthralgies	10 (3.6%)	4 (1.4%)	15 (6.1%)	7 (2.8%)	8 (2.9%)	5 (1.8%)
Fatigue	9 (3.2%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	13 (4.7%)	8 (2.9%)
Ménorragies	5 (1.8%)	1 (0.4%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)	16 (5.8%)	9 (3.3%)
Augmentation du poids	5 (1.8%)	0	11 (4.5%)	0	9 (3.3%)	0

Tableau 8 – Résumé des effets indésirables d'intérêt particulier – Etude SPIRIT Extension

Catégorie EI	Rélugolix + E2/NETA N=277		Rélugolix + E2/NETA décalé N=247		Placebo N=275	
	Cumul	Extension	Cumul	Extension	Cumul	Extension
Evènements osseux	28 (10.1%)	10 (3.6%)	37 (15.0%)	14 (5.7%)	21 (7.6%)	9 (3.3%)
Elévation des transaminases	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)
Effets sur le métabolisme glucidique et lipidique	5 (1.8%)	1 (0.4%)	6 (2.4%)	3 (1.2%)	9 (3.3%)	7 (2.5%)
Symptômes vasomoteurs	46 (16.6%)	12 (4.3%)	107 (43.3%)	10 (4.0%)	43 (15.6%)	23 (8.4%)
Troubles de l'humeur	49 (17.7%)	31 (11.2%)	40 (16.2%)	24 (9.7%)	46 (16.7%)	34 (12.4%)

Evolution de la DMO

Dans les études SPIRIT 1 ou SPIRIT 2, une perte minime de DMO était observée dans le groupe rélugolix + E2/NETA vs placebo au niveau lombaire et hanche totale durant les 24 semaines de traitement. Les données au niveau du col fémoral, région connue pour une variabilité des mesures de DMO plus importante, étaient en général cohérentes.

Au cours de l'étude d'extension, le traitement par rélugolix + E2/NETA pendant 104 semaines, qui concernait 163 patientes, était associé à une diminution de la DMO < 1% au niveau lombaire et de la

hanche totale. Dans le groupe rélugolix + E2/NETA décalé, il était observé une baisse significative de la DMO sous monothérapie par rélugolix et une tendance à la hausse après traitement par rélugolix + E2/NETA, confortant l'importance de l'ajout de l'add-back thérapie par E2/NETA.

Grossesses

Au total, 7 patientes sont tombées enceintes sous traitement par rélugolix + E2/NETA pendant l'étude d'extension (3 issues du groupe de randomisation rélugolix + E2/NETA, 3 issues du groupe de randomisation rélugolix + E2/NETA décalé, 1 issue du groupe de randomisation placebo). Selon le rapport d'étude clinique, les données d'observance au cours du mois précédant la conception estimée suggèrent que 2 doses ou plus ont pu être oubliées chez la plupart des patientes.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %).

La dernière version du plan de gestion des risques (PGR) de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) (version 2.1 du 31 mars 2023) comporte les risques et informations manquantes décrits dans le tableau ci-dessous (l'extension d'indication dans l'endométriose n'a pas modifié ce tableau).

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Perte de densité minérale osseuse Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	Utilisation au long cours au-delà de 24 mois

Les données de pharmacovigilance issues du 2ème rapport périodique actualisé de sécurité (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report ou PBRER) du 29 juillet 2022 identifient 2 effets indésirables associés à une réaction d'hypersensibilité, urticaire et angioœdème localisé, dont 2 cas non graves d'urticaire et d'angioœdème localisé avec un rechallenge positif. Le laboratoire propose d'ajouter angioœdème et urticaire de fréquence inconnue dans le Company Core Data Sheet (CCDS), suivi d'une actualisation de l'information locale sur le produit.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Selon le RCP, un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 an de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone). Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone).

Après au moins un mois d'utilisation, RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Il est à noter que 7 cas de grossesses sont survenus dans l'étude d'extension. Ces grossesses sont possiblement en lien avec un oubli de doses dans le mois précédant la date estimée de la conception chez la plupart des patientes concernées. Au cours des études cliniques, les femmes devaient utiliser une contraception non hormonale.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Les résultats sur les 2 co-critères de jugement principaux (dysménorrhées et douleurs pelviennes non menstruelles) et les différents critères de jugement hiérarchisés des 2 études de phase III SPIRIT 1 et SPIRIT 2, de méthodologie commune, qui évaluaient différents critères d'antalgie, ont montré des résultats significatifs en faveur du groupe rélugolix + E2/NETA par rapport au placebo, excepté sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé du changement entre l'état basal et la semaine 24/fin du traitement de l'utilisation d'analgésiques spécifiés par le protocole pour les douleurs d'endométriose basé sur le nombre moyen de comprimés dans l'étude SPIRIT 2.

Parmi les 802 patientes incluses dans l'étude d'extension, 681 patientes (84,9%) ont complété les 52 semaines de traitement et 501 patientes (62,5%) ont complété les 104 semaines de traitement. Les résultats suggèrent le maintien au long cours de l'efficacité antalgique de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone).

Sur le plan de la tolérance, le profil de tolérance apparaît similaire à celui connu dans l'indication des fibromes, caractérisé par la survenue de céphalées et bouffées de chaleur. Le traitement par RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) pendant 104 semaines était associé à une diminution de la DMO < 1% au niveau lombaire et de la hanche totale suivie d'une stabilisation à la semaine 36 maintenue pendant la durée du traitement. Il est à noter que 7 cas de grossesses sont survenus dans l'étude d'extension, sans précisions dans le dossier du laboratoire sur les circonstances de survenue de ces grossesses. Au cours des études cliniques, les femmes devaient utiliser une contraception non hormonale.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les études n'ont pas été réalisées avec l'association des 3 principes actifs dans un seul comprimé comme dans RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) mais avec l'administration per os d'un comprimé de rélugolix 40 mg et d'une gélule contenant estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone 0,5 mg. Les études ne permettent donc pas d'évaluer l'intérêt du comprimé de RYEQO renfermant les 3 principes actifs.
- les doses fixes de principes actifs contenues dans le comprimé de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) peuvent représenter un inconvénient car elles ne permettent pas d'adapter le traitement hormonal afin de rechercher l'efficacité à la dose minimale.
- les études ont évalué l'efficacité antalgique de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) **par rapport au placebo, alors qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents** (cf. paragraphe 5.2). Le laboratoire a justifié l'absence de comparaison à un agoniste de la GnRH car afin d'assurer le double aveugle et compte tenu du mode d'administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire de l'agoniste de la GnRH, il aurait été nécessaire de réaliser l'étude avec double placebo.

- les femmes incluses dans les études avaient majoritairement eu une chirurgie (plus de 80 % des patientes) ou avaient bénéficié d'un traitement médical (près de 70% des patientes (notamment diénogest, contraceptifs oestroprogestatifs oraux, agonistes GnRH), ce qui est cohérent avec l'indication AMM de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) qui le réserve aux femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. Mais on ne dispose pas d'informations précises sur les stratégies thérapeutiques précédemment reçues par les patientes. Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques, en particulier le recours à la chirurgie peuvent varier d'un pays à l'autre. En France, le recours à la chirurgie dans l'endométriose a évolué au cours du temps et va depuis peu dans le sens d'une moindre intervention.
- en l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux recommandés en seconde intention dans l'endométriose.
- les réductions moyennes des scores NRS de dysménorrhées fixées à au moins 2,8 points et au moins 2,1 points pour les douleurs pelviennes non menstruelles doivent être interprétées avec précautions selon l'EPAR.
- il est constaté un effet placebo important dans les 2 études.
- l'efficacité antalgique de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) sur les DPNM apparaît moindre que celle sur les dysménorrhées, avec une différence de 18,9% - 23,4% versus 44,9% - 47,6%.
- l'utilisation d'opioïdes a diminué de manière significative mais ne s'est pas annulée avec la prise de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone). A 24 semaines 85,8% des femmes n'utilisaient pas d'opioïdes dans l'étude SPIRIT 1 versus 69,8 % initialement ; dans SPIRIT 2 les taux étaient de 82% à 24 semaines versus 51,5% initialement.
- le profil de tolérance dans l'extension d'indication de l'endométriose est cohérent avec celui observé dans l'indication initiale des fibromes. Les données de tolérance disponibles ne mettent pas en évidence d'impact de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) sur la DMO ; néanmoins le maximum de recul de 104 semaines de traitement par RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) qui ne concerne que 163 patientes ne garantit pas l'absence d'effet avec un traitement au plus long cours. De plus, les femmes ayant des antécédents de fracture liée à un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse ne pouvaient pas être incluses dans les études. La perte de densité minérale osseuse figure en tant que risque important potentiel dans le PGR.
- les grossesses survenues au cours des études interrogent sur l'efficacité anti-ovulatoire de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone), sachant que la toxicité embryo-fœtale figure en tant que risque important potentiel du PGR. Ces grossesses sont possiblement en lien avec un oubli de doses chez la plupart des patientes concernées dans le mois précédant la date estimée de la conception.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) sur la morbidité. Il est attendu un impact de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) sur 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

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est un traitement de seconde intention, chez les femmes en échec de leur traitement médical ou chirurgical. Dans les 2 études de phase III, les traitements médicaux antérieurs comprenaient les contraceptifs oestroprogestatifs oraux, les progestatifs, incluant le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, l'acétate de médroxyprogestérone et le diénogest, les agonistes GnRH, les antagonistes GnRH autres que le rélugolix.

En l'absence d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent recommandé en seconde intention, et en l'absence de précisions sur les stratégies thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses reçues par les femmes incluses dans les 2 études de phase III, il n'est pas possible de hiérarchiser RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport aux autres traitements médicamenteux recommandés en seconde intention dans l'endométriose. La place de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) par rapport à la chirurgie est difficile à préciser car les 2 études ne renseignent pas suffisamment sur les stratégies thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses précédemment reçues.

La durée de traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'est pas limitée dans l'AMM. Il n'a pas été observé d'effet notable de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) sur la densité minérale osseuse avec un recul maximal de 104 semaines dans les études cliniques, mais portant sur un faible effectif de patientes. Par ailleurs, les patientes ayant des antécédents de fracture en lien avec un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse étaient exclues des études. Il est important de surveiller la densité minérale osseuse sous traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) comme préconisé dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du traitement par RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) doit être régulièrement réévalué.

Compte tenu de ses caractéristiques, à savoir une association fixe de 3 principes actifs administrés par voie orale dans un seul comprimé, le rélugolix (antagoniste de la GnRH) associé à un œstrogène et à un progestatif, la prescription de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) doit se faire dans le respect des nombreuses mises en garde/précautions d'emploi ou contre-indications, notamment en présence ou cas d'antécédents de maladie thromboembolique veineuse et de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle. Une information doit être délivrée aux patientes sur les propriétés contraceptives de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) et sur le risque de survenue de grossesse.

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 les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2, à savoir les médicaments recommandés en seconde intention dans l'endométriose.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les douleurs dues à l'endométriose impactent la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de seconde intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son impact sur la qualité de vie, de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact démontré de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) reposant sur les résultats de 2 études cliniques de phase III ayant montré une efficacité antalgique versus placebo, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent, sur les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non menstruelles, avec un effet placebo non négligeable, évaluées sur la base de scores dont les seuils fixés sont discutables.
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour la patiente,

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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 supériorité démontrée de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) versus placebo sur les 2 co-critères de jugement principaux (dysménorrhées et douleurs pelviennes non menstruelles) dans 2 études cliniques de phase III de méthodologie comparable, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent et qu'une comparaison était possible,

- de l'efficacité antalgique versus placebo qui apparaît plus importante sur les dysménorrhées que sur les douleurs pelviennes non menstruelles, avec un effet placebo non négligeable, évaluées sur la base de scores dont les seuils fixés sont discutables, et une consommation d'opioïdes qui diminue de manière significative mais ne s'annule pas avec la prise de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone),
- du profil de tolérance de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) qui apparaît favorable ; néanmoins le maximum de recul à 104 semaines de traitement n'a concerné qu'un effectif de 163 patientes, ce qui ne permet pas de garantir l'absence d'effet sur la densité minérale osseuse avec une utilisation sur une durée plus longue. Par principe de précaution, les femmes ayant des antécédents de fracture liée à un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse ne pouvaient pas être incluses dans les études,
- la survenue de grossesses dans les études interroge sur l'efficacité contraceptive de RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) ; ces grossesses étant possiblement en lien avec un oubli de doses chez la plupart des patientes concernées dans le mois précédant la date estimée de la conception,

la Commission de la transparence considère que RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

5.5 Population cible

La population cible de RYEQO (rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone) correspond aux femmes adultes en âge de procréer ayant une endométriose avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.

La population atteinte d'endométriose pourrait représenter jusqu'à 600 000 à 700 000 patientes âgées de 18 à 50 ans sur la base des chiffres populationnels de l'INSEE en 2020 (soit 13 millions de femmes en âge de procréer) et si une prévalence de l'ordre de 5 % en population générale était retenue (comme le suggèrent les experts français du groupe FRIENDS)²⁰.

Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne relèvent pas d'un traitement, et notamment d'un traitement de seconde intention. Le nombre de femmes concernées par un traitement de seconde intention est difficile à estimer du fait du manque de données épidémiologiques dans ce domaine.

Le nombre de femmes traitées pour endométriose par un analogue de la GnRH serait approximativement de 13 000²¹.

La population cible est estimée au minimum à 13 000 patientes.

²⁰ Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46(2):159-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.09.004>

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ZEULIDE. 5 janvier 2022.

5.6 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. En effet, la Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.