

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 février 2019  
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 27 février 2019.***acétate d'ulipristal****ESMYA 5 mg, comprimé****B/ 1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 222 578 9 1)**

Laboratoire GEDEON RICHTER FRANCE

Code ATC	<b>G03XB02 (modulateur des récepteurs de la progestérone)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission Renouvellement d'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« L'ulipristal acétate est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie. »</b>

***Avis défavorable au maintien de la prise en charge dans les indications de l'AMM***

<b>SMR</b>	<b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble de l'AMM.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>ISP</b>	<b>Un impact négatif d'ESMYA 5 mg sur la santé publique ne peut pas être exclus.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les événements indésirables hépatiques, rares mais graves, pouvant survenir dès la première séquence de 3 mois de traitement par ESMYA, et :</li> <li>- dans son indication en préopératoire, l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, la leuproréline, vis-à-vis duquel ESMYA n'a pas démontré de supériorité sur le plan de l'efficacité (étude de non infériorité) et pour lequel il n'a pas été signalé de problèmes de tolérance graves de l'ordre de ceux signalés sous ESMYA,</li> <li>- dans le traitement séquentiel, l'absence de donnée comparative d'efficacité avec les médicaments indiqués dans la prise en charge des hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes (notamment les progestatifs), pour lesquels il n'a pas été signalé de problèmes graves de tolérance de l'ordre de ceux signalés sous traitement avec ESMYA,</li> <li>- l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance à la dose de l'AMM (5 mg/j) au-delà de 4 séquences de 3 mois de traitement, et notamment des incertitudes à long terme sur la tolérance endométriale, en raison des modifications histologiques constatées lors des études cliniques,</li> </ul> <p><b>la Commission considère qu'il existe une perte de chance potentielle pour les patientes de recevoir ESMYA au regard des alternatives disponibles. En conséquence, ESMYA n'a plus de place, en traitement préopératoire ou en traitement séquentiel, dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/02/2012 (procédure centralisée) Autorisation d'une 2 <sup>ème</sup> période de traitement de 3 mois en préopératoire : 18/12/2013 (procédure centralisée) Extension d'indication : 27/05/2015 (procédure centralisée) Modification de l'AMM : 26/07/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie ou gynécologie obstétrique
Classification ATC	2017 G Système urogénital et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB Modulateurs des récepteurs de la progestérone G03XB02 Ulipristal acétate

## 02 CONTEXTE

La Commission de la transparence, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, a souhaité réévaluer le service médical rendu d'ESMYA, suite à la réévaluation de son rapport bénéfice/risque, par l'EMA, dans le traitement des fibromes utérins.

La Commission examine également la demande de renouvellement d'inscription de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/07/2013.

### **Rappel de la procédure de réévaluation européenne**

Le 30 novembre 2017, la Commission européenne a engagé une procédure, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, sur la base de signalements d'atteintes hépatiques graves survenus en Europe chez des patientes traitées par ESMYA pour un fibrome utérin. Quatre cas d'atteinte hépatique sévère ayant abouti à une transplantation hépatique et d'autres cas d'insuffisance hépatique ont été signalés entre la mise sur le marché d'ESMYA et le début de l'année 2018.

Dans ce contexte, la Commission européenne a demandé au PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) d'évaluer l'impact des événements indésirables graves susmentionnés sur le rapport bénéfice/risque d'ESMYA et de formuler une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le 9 février 2018, le PRAC a émis, en cours d'examen, des recommandations temporaires selon lesquelles aucun nouveau traitement par ESMYA ne devait être instauré<sup>1</sup>.

Le 17 mai 2018<sup>2</sup>, le PRAC a publié ses recommandations finales, remplaçant les mesures temporaires. Ces recommandations définitives ont été adressées au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dont l'avis a été transmis à la Commission européenne. Celle-

<sup>1</sup> 9 February 2018 - EMA/152535/2018 – Women taking Esmya for uterine fibroids to have regular liver tests while EMA review is ongoing No new patients should start treatment for the time being. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-women-taking-esmya-uterine-fibroids-have-regular-liver-tests-while-ema\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-women-taking-esmya-uterine-fibroids-have-regular-liver-tests-while-ema_en.pdf)

<sup>2</sup> 17 May 2018 - EMA/442745/2018 - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Assessment report - Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data - Invented name: Esmya. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report_en.pdf)

ci a publié sa décision finale le 26 juillet 2018<sup>3</sup> : l'EMA a maintenu le rapport bénéfice/risque favorable d'ESMYA, moyennant la mise en place de plusieurs mesures visant à minimiser le risque d'atteinte hépatique rare, mais grave (cf paragraphe 5.2.1 : rapport d'évaluation du PRAC). Des opinions divergentes, dont celle de la France par l'ANSM, ont été exprimées par le PRAC puis par le CHMP<sup>4,5</sup> lors du vote sur les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque. Pour mieux assurer la protection des patientes avec ces mesures, l'ANSM a apporté des précisions supplémentaires<sup>6,7</sup> (cf. paragraphe 5.2.1.1 : informations complémentaires de l'ANSM):

Le 21 août 2018, le laboratoire ALLERGAN a rendu publique la réponse négative de la FDA à sa demande d'autorisation de l'acétate d'ulipristal dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins<sup>8</sup>. Ce refus d'autorisation a été motivé par la nécessité d'avoir des informations complémentaires en raison des préoccupations concernant la sécurité d'ESMYA.

### **Rappel des évaluations de la CT**

Dans son avis d'inscription du 18 juillet 2012, la Commission avait attribué à ESMYA un SMR important et une ASMR IV dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement était limitée à 3 mois.

Dans son avis de modification des conditions d'inscription du 17 juin 2015, la Commission avait attribué un SMR insuffisant en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La limitation de la durée de traitement à 3 mois a donc été maintenue.

Dans son avis d'extension d'indication du 9 novembre 2016, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR V dans l'indication « en traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer ».

## **01 INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

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

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

<sup>3</sup> 26/07/2018 - EMA/482522/2018 - Esmya: new measures to minimise risk of rare but serious liver injury -EMA concludes review of medicine for uterine fibroids. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_fr.pdf)

<sup>4</sup> Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data Procedure No: EMEA/H/A-20/1460/C/2041/0043 Esmya (INN: ulipristal acetate) Divergent statement. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-divergent-position\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-divergent-position_en.pdf)

<sup>5</sup> Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data Procedure No: EMEA/H/A-20/1460/C/2041/0043 Esmya (INN: ulipristal acetate) Divergent statement [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-chmp-divergent-position\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-chmp-divergent-position_en.pdf)

<sup>6</sup> Esmya (ulipristal) : l'ANSM recommande son initiation ou sa poursuite uniquement après discussion des alternatives avec les patientes - Point d'Information - 01/08/2018 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-l-ANSM-recommande-son-initiation-ou-sa-poursuite-uniquement-apres-discussion-des-alternatives-avec-les-patientes-Point-d-Information>

<sup>7</sup> Lettre aux professionnels de santé. INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM - Le 31 juillet 2018 - Esmya (acétate d'ulipristal 5 mg, comprimés) : Nouvelle contre-indication, exigences pour la surveillance de la fonction hépatique et restriction des indications.

*Information destinée aux gynécologues médicaux, gynécologues obstétriciens, médecins généralistes, hépatologues-gastroentérologues, centres de transplantation hépatique, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.*

<sup>8</sup> <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-receives-complete-response-letter-from-th>

## 02 POSOLOGIE

---

Cf. RCP.

## 03 BESOIN MEDICAL

---

Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes<sup>9</sup>.

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical.

En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes, à l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale.

Quatre spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone) et SURGESTONE (promégestone).

Le dispositif intra-utérin MIRENA 52 mg est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

Les spécialités EXACYL et SPOTOF (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.

Outre ESMYA, trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH (GONAPEPTYL, DECAPEPTYL et ENANTONE) ont l'AMM dans le traitement pré-opératoire des fibromes utérins pour en diminuer la taille et/ou les saignements associés.

Aucun traitement médical n'étant capable de faire disparaître les fibromes, dans le traitement curatif des fibromes utérins, qu'ils soient ou non éligibles à la chirurgie, le besoin médical n'est pas couvert.

Dans le traitement préventif ou curatif des symptômes associés aux fibromes utérins non éligibles à la chirurgie, le besoin est partiellement couvert.

---

<sup>9</sup> Recommandations pour la pratique clinique – actualisation de la prise en charge des myomes - CNGOF – 2011.

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 03.1 Traitement pré-opératoire

#### 3.1.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
ENANTONE L.P. 3,75 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	Non	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	06/10/1999 (EI)	Important	III	Oui
DECAPEPTYL L.P. 3 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Non		12/04/2000 (EI)	Important	III	Oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques	03/04/2002 (Ins)	Important	V / comparateurs	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; EI : extension d'indication ; Ins : inscription

#### 3.1.2 Autres technologies

Sans objet.

#### Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents d'ESMYA pour le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

## 03.2 Traitement séquentiel

### 3.2.1 Médicaments

Les ménorragies sont un des symptômes invalidants les plus fréquents des fibromes utérins (cf EPAR d'ESMYA<sup>10</sup>). L'objectif principal des essais cliniques ayant étudié ESMYA en traitement séquentiel était de tester son efficacité sur les saignements utérins associés aux fibromes. Les spécialités indiquées dans le traitement des ménorragies sont donc des comparateurs d'ESMYA.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>Progestatifs</b>						
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestone) <i>Biodim</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.	03/02/ 2016	Important	ND	Oui
LUTENYL, comprimé sécable (nomégestrol) <i>Teva Santé</i>	Non	Hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes.		Important	ND	Oui
LUTERAN 5 mg, comprimé 10 mg, comprimé (chlormadinone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.		Important	ND	Oui
SURGESTONE 0,125 mg, comprimé 0,250 mg, comprimé 0,500 mg, comprimé (promégestone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Hémorragies fonctionnelles et ménorragie des fibromes		Important	ND	Oui
MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	Non	Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables)	30/03/ 2005	Important	V / prise en charge habituelle	Oui
<b>Acide tranexamique</b>						
EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé 1g/10 ml, solution buvable 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable (acide tranexamique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : ménorragies et métrorragies: secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.	12/06/ 2013	Important	ND	Oui

<sup>10</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Assessment\\_Report-\\_Variation/human/002041/WC500189366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Assessment_Report-_Variation/human/002041/WC500189366.pdf)

<p><i>SPOTOF</i> 500 mg, comprimé pelliculé 1 g/10 ml, solution buvable en ampoule (acide tranexamique) Laboratoire CCD</p>	Non	Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : ménorragies et métrorragies: secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.	07/07/1999	Important	ND	Oui
---	-----	---	------------	-----------	----	-----

\*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible

Selon le CNGOF<sup>11</sup>, la prescription d'un traitement progestatif peut être proposée pour traiter les ménométrorragies rattachées aux fibromes dans une optique de court à moyen terme.

Des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone (LUTERAN) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL) à des doses thérapeutiques ont été rapportés et ont fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en date du 7 février 2019<sup>12</sup>. Ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome. Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel MIRENA est contre-indiqué en cas d'« anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ». Le CNGOF recommande le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel en cas de ménorragies liées aux fibromes, à l'exception des fibromes sous muqueux. Il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ESMYA à l'exception des fibromes sous muqueux et des fibromes déformant la cavité utérine.

Selon le CNGOF, la prescription de l'acide tranexamique peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux fibromes.

Les agonistes de la GnRH ne sont indiqués qu'en traitement pré-opératoire des fibromes. Ils ne sont donc pas des comparateurs d'ESMYA cette indication.

### 3.2.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Les progestatifs cités (COLPRONE, LUTENYL, LUTERAN et SURGESTONE) ainsi que le DIU au lévonorgestrel et les spécialités à base d'acide tranexamique sont des comparateurs cliniquement pertinents d'ESMYA pour le traitement des méno-métrorragies modérées à sévères liées aux fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.**

<sup>11</sup> Recommandations pour la pratique clinique – actualisation de la prise en charge des myomes - CNGOF – 2011.

<sup>12</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-chlormadinone-Luteran-R-et-generiques-acetate-de-nomegestrol-Lutenyl-R-et-generiques-risque-de-survenue-de-meningiome-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



## 04 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Angleterre	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Autriche	Oct-12	Préopératoire 3 mois
	Mar-16	Traitement séquentiel (Limité à 4 cycles)
Belgique	Août-13	- Préopératoire 3 mois <ul style="list-style-type: none"> <li>o PBAC score plus de 150</li> <li>o Fibromes entre 3 et 10 cm</li> <li>o Hystérectomie chez une patiente atteinte d'anémie ferriprive démontrée</li> <li>o Myomectomie laparoscopique ou laparotomique d'un fibrome utérin de type 3, type 4, type 5 ou type 6 selon classification FIGO</li> </ul> Formulaire rempli par le médecin spécialiste en gynécologie
	Sept-17	- Traitement séquentiel (au moins un fibrome de min 3 cm et somme des tailles min 5 cm, Formulaire rempli par le médecin spécialiste en gynécologie) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Si infertilité due aux fibromes, limitation à 4 cycles</li> </ul> Conservation de la fertilité et femmes péri-ménopausées, limitation à 8 cycles
Bulgarie	Janv-14	Préopératoire 3 mois
	Jan-18	Traitement séquentiel
Croatie	Juil-15	Préopératoire 6 mois
	Févr-18	Traitement séquentiel
République Tchèque	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	En cours d'évaluation	Traitement séquentiel
Danemark	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Ecosse*	Févr-13	Préopératoire 3 mois
	Mar-16	Traitement séquentiel
Espagne	Juin-14	Préopératoire 6 mois
	Mar-16	Traitement séquentiel
Estonie	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Finlande	Sept-13	Préopératoire 3 mois
	Juin-17	Traitement séquentiel
France	Juil-13	Préopératoire 3 mois
Hongrie	Avr-14	Préopératoire 6 mois
	Sep-15	Traitement séquentiel
Irlande	Nov-13	Préopératoire 3 mois

	Août-16	Traitement séquentiel
Italie	Août-14	Préopératoire 6 mois
	Oct-16	Traitement séquentiel (limité à 4 cycles)
Lettonie	En cours d'évaluation	Préopératoire 6 mois
Lituanie	Févr-17	Préopératoire 6 mois
	Févr-17	Traitement séquentiel
Luxembourg	Mai-14	Préopératoire 6 mois
	Janv-16	Traitement séquentiel
Norvège	Mai-14	Préopératoire 6 mois
	Oct-17	Traitement séquentiel
Pays-Bas	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Pays de Galles**	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Avr-16	Traitement séquentiel
Pologne	En cours d'évaluation	Préopératoire 6 mois
Portugal	Mai-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Roumanie	En cours d'évaluation	Préopératoire 6 mois
Serbie	En cours d'évaluation	Préopératoire 6 mois
Slovaquie	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Slovénie	Juin-13	Préopératoire 3 mois
	Déc-15	Traitement séquentiel
Suède	Janv-14	Préopératoire 6 mois
	Mai-15	Traitement séquentiel
Suisse	Déc-13	Préopératoire 3 mois
	Mar-17	Traitement séquentiel

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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

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

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 octobre 2016 Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'études post-inscription "PRECISE" et "PREMYA"
<b>Indication</b>	L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
<b>SMR</b> (libellé)	Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 17 juin 2015.
<b>ASMR</b> (libellé)	NA
<b>Etudes demandées</b>	NA

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	9 novembre 2016 (extension d'indication : traitement séquentiel)
<b>Indication</b>	L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par ESMYA 5 mg est important dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer ».
<b>ASMR (libellé)</b>	Compte tenu : - du nombre de patientes en aménorrhée ou ayant un contrôle des saignements à la fin des cycles de traitement, - des données de qualité de vie, sur la douleur et sur le volume des fibromes, - de la bonne tolérance de ce médicament à l'exception des incertitudes sur la tolérance endométriale à long terme, - mais de certaines faiblesses méthodologiques de l'étude soumise avec, principalement, l'absence de comparaison avec un traitement indiqué dans les hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes, ESMYA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite disposer des données mentionnées au paragraphe 9.5 lorsqu'elles seront disponibles : - PGL14-001 étude prospective non interventionnelle destinée à évaluer la tolérance d'ESMYA, particulièrement la tolérance endométriale et les modes de prescription et de suivi en traitement à long terme. Il est prévu d'inclure 1500 patientes devant être traitées jusqu'à 5 ans. Une des limitations de cette étude descriptive est qu'elle ne prévoit pas un nombre de biopsies prédéfinies puisque la pratique gynécologique standard ne recommande pas de biopsies d'endomètre chez des patientes asymptomatiques. Des informations sur l'éventuelle utilisation d'ESMYA en traitement continu au-delà de 3 mois, pour laquelle la tolérance endométriale n'est pas connue, seront fournies aussi par cette étude. Un rapport annuel est prévu de 2017 à 2022, le rapport final en 2023. - Etude PGL11-024 (PEARL extension 2). Cette étude en cours permettra d'obtenir des biopsies d'endomètre après 8 cycles de traitement à la dose quotidienne de 10 mg. Le rapport final était prévu en 2015. La Commission souhaite réexaminer ESMYA dans un délai de 6 mois, avec les nouvelles données annoncées par l'expert auditionné. Elle souhaite également que soit réalisée une étude post inscription sur bases de données afin d'étudier une éventuelle baisse du nombre des interventions chirurgicales pour fibrome en lien avec l'utilisation d'ESMYA. Les résultats de cette étude post inscription seront examinés en même temps que les nouvelles données annoncées.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande de réévaluation à l'initiative de la Commission, le laboratoire a fourni les résultats de 8 études cliniques :

- une étude américaine randomisée<sup>13</sup> (VENUS I) ayant comparé 2 doses quotidiennes d'ulipristal (5 mg/j et 10 mg/j) à un placebo, dans le traitement symptomatique des fibromes, pour laquelle le laboratoire n'a pas été en mesure de fournir le rapport d'étude à la Commission. Seuls les résultats obtenus avec la dose quotidienne de 5 mg seront présentés pour les données d'efficacité, la dose quotidienne de 10 mg étant hors AMM ;
- le rapport de l'étude PEARL extension II (PGL11-024) ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ESMYA du 5<sup>ème</sup> au 8<sup>ème</sup> cycle de traitement séquentiel (cycles de 3 mois en continu) à la dose quotidienne de 10 mg. Cette dose étant hors AMM, seuls les résultats de tolérance seront présentés ;
- le rapport de l'étude post inscription demandée par la Commission dans ses avis du 18 juillet 2012 et du 17 juin 2015, fondée sur le SNIIRAM<sup>14</sup> et portant sur la durée effective de traitement par ESMYA dans son indication du traitement pré-opératoire des fibromes ;
- une étude publiée fondée sur le PMSI<sup>15</sup> concernant le lien potentiel entre nombre d'interventions chirurgicales et l'utilisation d'ESMYA. Cette étude correspond aux « nouvelles données annoncées par l'expert auditionné » (avis du 9 novembre 2016);
- quatre études publiées portant sur l'effet d'un traitement pré-opératoire par ESMYA sur le résultat du traitement chirurgical du ou des fibromes<sup>16,17,18,19</sup>.

Ont également été pris en compte :

- le rapport d'évaluation du PRAC<sup>2,3,4,5</sup> concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'ESMYA décidée par l'EMA suite au signalement d'atteintes hépatiques graves chez des patientes traitées pour un fibrome utérin
- des informations complémentaires fournies par l'ANSM<sup>6,7</sup> concernant les mesures de minimisation du risque.

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Rappel des données initiales

- Dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois<sup>20</sup>, ESMYA a obtenu un SMR important et une ASMR IV par rapport à la leuproréline. Cet avis était fondé sur la démonstration de la non infériorité d'ESMYA sur l'abondance des saignements liés au(x) fibrome(s) versus un agoniste de la GnRH (leuproréline), comparateur cliniquement pertinent. l'ASMR IV par rapport à la leuproréline a été attribué en termes de tolérance. Il s'agissait de tolérance clinique, principalement les bouffées de chaleur.

<sup>13</sup> Simon J A. *et al.* Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 ;3 ; 431-39

<sup>14</sup> Prise en charge et coûts du fibrome utérin et de l'utilisation d'ESMYA. Une analyse SNIIRAM - 26/07/2018 – CEMKA-Laboratoire GEDEON RICHTER

<sup>15</sup> Fernandez H, et al. Economic impact of ulipristal acetate on surgical procedures for uterine fibroids in France. *BMJ Open.* 2017 ; 7

<sup>16</sup> Ferrero S. et al. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 ; 205 : 43-7

<sup>17</sup> Luketic L. et al. Does Ulipristal Acetate Affect Surgical Experience at Laparoscopic Myomectomy?. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 ; 5 : 797-802

<sup>18</sup> Ferrero S. et al. Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 ; 3 : 390-5

<sup>19</sup> Sancho J. M. et al. Hysteroscopic fibromefibromefibromectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 ;198 : 127-30

<sup>20</sup> Avis d'inscription de ESMYA ; Commission de la Transparence du 18 juillet 2012.

- Dans l'ajout d'un second cycle de 3 mois en préopératoire<sup>21</sup>, le SMR Important d'ESMYA a été maintenu à la dose de 5 mg/jour *pour une première période de traitement de 3 mois maximum*. Cet avis était fondé sur une étude ouverte à la dose de 10 mg/j (hors AMM) pour 1 période de 3 mois suivie d'une extension de 3 périodes de 3 mois. La séquence supplémentaire de 3 mois en préopératoire n'a pas été recommandée au remboursement en raison de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ESMYA prescrit à la dose de l'AMM : 5 mg/jour pendant deux périodes successives de 3 mois de traitement.
- Dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer<sup>22</sup>, ESMYA a obtenu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Cet avis était fondé sur un essai comparatif randomisé entre deux doses d'ulipristal acétate (5 mg/j et 10 mg/j) sans groupe de référence (étude PEARL IV). Son objectif était d'évaluer et comparer l'efficacité de quatre cycles de traitement de 12 semaines chacun par 5 ou 10 mg/jour d'ulipristal acétate sur les saignements chez des femmes ayant des fibromes utérins. L'ASMR V a été attribué dans la stratégie thérapeutique, en l'absence de comparaison avec un traitement indiqué dans les hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes.

Données du RCP :

- Le RCP recommande une échographie annuelle en cas de traitements séquentiels répétés et une biopsie d'endomètre en cas d'épaississement persistant ou de modification du profil de saignements afin d'éliminer une pathologie sous-jacente. Il précise que chaque cycle de traitement ne doit pas excéder 3 mois en continu en raison de l'absence de donnée de tolérance endométriale.
- L'étude PEARL IV n'ayant étudié que 4 cycles de traitement alors que le RCP d'ESMYA ne prévoit pas de limitation du nombre de cycles et l'effet sur l'endomètre en cas de traitement continu au-delà de 3 mois n'étant pas connu, l'EMA a demandé des données complémentaires concernant la tolérance endométriale.

## 6.1.2 Etude VENUS I

Etude	VENUS I <sup>13</sup>
Type de l'étude	Etude de supériorité randomisée (1 ; 1 ; 1) en double aveugle versus placebo. 12 semaines de traitement suivies de 12 semaines de suivi
Date et durée de l'étude	Mars 2014-mars 2016
Objectif de l'étude	Etudier l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'ulipristal dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- femmes pré-ménopausées (FSH ≤ 20 mUI/ml)</li> <li>- âgées de 18 à 50 ans</li> <li>- fibrome(s) symptomatique(s) : saignements cycliques (22-35 jours) anormaux (abondants ou prolongés) au cours d'au moins 4 des 6 cycles précédents ; saignement menstruel de 80 ml ou plus au cours des 8 premiers jours des règles ; présence d'un ou plusieurs fibromes, quelle qu'en soit la taille ou la localisation, observé en échographie vaginale</li> <li>- volume de l'utérus correspondant au plus à 20 semaines de gestation à l'examen clinique</li> </ul> <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de résection endométriale ou toute autre chirurgie utérine dans les 2 mois précédents</li> <li>- embolisation utérine dans les 6 mois précédents</li> <li>- utilisation d'une contraception contenant un progestatif dans les 2 mois précédents</li> <li>- traitement par un agoniste de la GnRH dans les 5 mois précédents</li> <li>- antécédent d'utilisation d'un SERM pour une autre raison qu'une contraception d'urgence</li> </ul>

<sup>21</sup> Avis d'inscription de ESMYA dans cette extension d'indication ; Commission de la Transparence du 17 juin 2015.

<sup>22</sup> Avis d'inscription de ESMYA dans cette extension d'indication ; Commission de la Transparence du 9 novembre 2016.

<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	25 centres aux USA
<b>Produits étudiés</b>	ESMYA 5 mg/j ou 10 mg/j (hors AMM) ou placebo, pendant 12 semaines
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Co critères de jugement principaux :</b> - Proportion de patientes ayant une aménorrhée (spottings acceptés) pendant les derniers 35 jours consécutifs de traitement - Délai d'installation de l'aménorrhée sous traitement
<b>Critères de jugement secondaires</b>	- Proportion de patientes en aménorrhée à J11 sans saignement (sauf spottings) pendant le traitement - Modification entre la sélection et la fin du traitement du score de la Revised Activities subscale du questionnaire UFS-QOL*, contenant des questions concernant les activités physiques et sociales
<b>Critères de tolérance</b>	- Événements indésirables - Epaisseur de l'endomètre mesurée par échographie vaginale à J10 à 18 d'un cycle - Biopsies endométriales à la sélection et à J10 à 18 du 1 <sup>er</sup> cycle menstruel suivant la fin du traitement et à la fin de la période de 12 semaines de suivi post traitement ou en cas de de sortie d'essai (examen centralisé, en aveugle, par 3 pathologistes).
<b>Taille de l'échantillon</b>	50 patientes par groupe (« estimation basée sur les résultats des études antérieures »)
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	L'analyse a été effectuée en intention de traiter et ajustée pour la multiplicité des tests concernant les critères principaux et secondaires. Les variables dichotomiques ont été analysées par test de Cochran Mantel Haenszel, le délai d'installation de l'aménorrhée par test du log rank avec censure à J50 si les critères de réponse n'étaient pas atteints et le score de la Revised Activities subscale par analyse de covariance

\* : Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality Of Life. Le score est compris entre 0 et 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

## Résultats

La dose quotidienne de 10 mg étant hors AMM, les résultats d'efficacité de ce groupe ne seront pas présentés.

### Population de l'étude

Un total de 157 patientes a été inclus dans l'analyse, dont 148 ont terminé le traitement et, 133, la période de suivi.

**Tableau 1 : caractéristiques des patientes à l'inclusion**

	Placebo n=56	Ulipristal 5 mg n=53
Age (ans)	41,6 ± 5,1	40,5 ± 5,9
IMC moyen ± écart type (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 8,5	31,8 ± 8,7
Saignement menstruel (ml) moyenne ± écart type	195,6 ± 82,1	253,2 ± 234,0
UFS-QOL Revised Activities	33,6 ± 26,3	30,1 ± 23,8

### Critères de jugement principaux et secondaires

**Tableau 2 : résultats des critères de jugement**

	Placebo n=56	Ulipristal 5 mg n=53
<b>Co-critères de jugement principaux :</b>		
Aménorrhée pendant les 35 derniers jours de traitement		
- Taux de répondeurs –n- (%)	1 (1,8)	25 (47,2)
- Différence [IC 97,5%]	<b>45,4 [29,5–61,3] p&lt;0,001</b>	
Délai d'installation de l'aménorrhée sous traitement		
- HR [IC 97,5%]	<b>35,5 [3,6–348,5] p&lt;0,001</b>	
<b>Critères de jugement secondaires</b>		
Proportion de patientes en aménorrhée à J11		
- Taux de répondeurs –n- (%)	0 (0,0)	23 (43,4)
- Différence (IC 97,5%)	43,4 (28,1–58,7) p<0,001	
Modification du score de la Revised Activities subscale		
- modification par rapport à l'inclusion	21,2 ± 3,8	52,1 ± 3,7
- différence ((IC 97,5%)	30,9 (19,2–42,6) p<0,001	

## 06.2 Tolérance/Effets indésirables

### 6.2.1 Rapport d'évaluation du PRAC<sup>2</sup>

#### ► Initiation de la procédure de réévaluation

Un total de 51 cas d'insuffisance hépatique associés à l'utilisation d'ESMYA a été signalé entre février 2012 et novembre 2017, dont 17 graves. Parmi ceux-ci, trois cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation ont été identifiés et ont été à l'origine de la réévaluation du rapport bénéfice risque entreprise par l'EMA.

Un quatrième cas suivi d'une transplantation a été signalé en janvier 2018.

Dès le 9 février 2018, et dans l'attente des conclusions définitives, le PRAC a considéré que des mesures provisoires étaient nécessaires<sup>1</sup>. Aucune instauration de traitement ne devait avoir lieu chez de nouvelles patientes ni de renouvellement chez celles ayant terminé un cycle de traitement. Une surveillance de la fonction hépatique était recommandée, au moins une fois par mois sous traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement, ainsi qu'en cas de signes cliniques compatibles avec une atteinte hépatique (nausée, vomissement, douleur de l'hypocondre droit, anorexie, asthénie, ictère. Les patientes ayant un taux de transaminases > 2 fois la limite supérieure de la normale devaient arrêter le traitement et être surveillées étroitement.

Une lettre aux professionnels de santé devait être envoyée détaillant ces mesures dans l'attente des conclusions définitives de la réévaluation<sup>23</sup>.

#### ► Etudes cliniques

Au cours des études cliniques des phases I à IV du développement d'ESMYA, il n'a pas été diagnostiqué d'anomalies cliniquement significatives du bilan hépatique.

Toutefois, en raison des critères de non inclusion dans ces études cliniques comprenant les taux de transaminases élevées et d'autres signes de maladie hépatique ainsi que de la taille limitée de la base de donnée de sécurité dans ces études, l'absence de signal de mauvaise tolérance hépatique dans les essais cliniques doit être interprétée avec prudence.

#### ► Données de pharmacovigilance

Elles sont issues des recherches effectuées sur les bases de données concernant les signalements recueillis depuis la mise sur le marché d'ESMYA jusqu'au 28 février 2018, plus des données de suivi concernant 6 cas graves reçues jusqu'en avril 2018.

En tout, 105 cas de « troubles hépatiques » ont été recensés dont 71 non graves et 34 graves. Pour 8 de ces cas graves, un rôle possible d'ESMYA a été identifié.

Parmi ceux-ci, 4 cas d'insuffisance hépatique aiguë ont nécessité une transplantation hépatique :

- Une femme de 55 ans a eu un diagnostic d'hépatite aiguë 3 jour après la fin de la première séquence de traitement (109 jours en tout). La transplantation hépatique a été effectuée 6 semaines après. Deux jours après le début du traitement, la patiente avait présenté fatigue, anorexie, sensation de plénitude post prandiale pouvant suggérer l'existence d'un problème hépatique préexistant. En l'absence d'antécédents de maladie hépatique mais en raison de données manquantes (absence de donnée clinique concernant la période d'hépatite aiguë et des valeurs de référence du bilan hépatique), l'interprétation de ce cas a été difficile mais ESMYA a été considéré comme un facteur contributif possible (25 à 50%).
- Une femme de 58 ans a eu un diagnostic d'hépatite aiguë ayant débuté environ 2 mois après le début du traitement qui a été arrêté en raison de fatigue et nausées. Une semaine plus tard, la fatigue, les symptômes digestifs s'étaient aggravés et le bilan hépatique était anormal. Deux semaines après l'arrêt du traitement la patiente a présenté un ictère, avec anomalies du bilan hépatique ; son état a progressé vers une encéphalopathie en 2

<sup>23</sup> 9 February 2018 - EMA/152535/2018 – Women taking Esmya for uterine fibroids to have regular liver tests while EMA review is ongoing No new patients should start treatment for the time being. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-women-taking-esmya-uterine-fibroids-have-regular-liver-tests-while-ema\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-women-taking-esmya-uterine-fibroids-have-regular-liver-tests-while-ema_en.pdf)



semaines et une transplantation hépatique a été effectuée 4 semaines après l'arrêt d'ESMYA. Un rôle causal d'ESMYA a été considéré comme plausible en dépit de l'existence de facteurs confondants potentiels.

- Une femme de 45 ans a présenté, 3 jours après la première dose d'ESMYA, une asthénie, des nausées, vomissements et des urines foncées. Vingt-six jours après la première dose, la patiente ayant un ictère et une élévation des enzymes hépatiques, le traitement a été arrêté. A la suite de l'aggravation de son état avec hépatite fulminante, la patiente a eu une greffe hépatique 4 semaines après l'arrêt d'ESMYA dont le rôle a été considéré comme probable en dépit de l'existence d'incertitudes.
- Une femme de 46 ans a été traitée pendant 6 mois en continu ; 16 à 20 jours après l'arrêt d'ESMYA, la patiente a eu une perte d'appétit et des nausées, suivies par un ictère et une éruption. Après hospitalisation, le bilan hépatique était perturbé et une biopsie hépatique a montré un aspect indiquant une atteinte toxique. Quelques jours après la patiente a développé une encéphalopathie hépatique et une défaillance hépatique progressive. Une transplantation hépatique a été effectuée. Quelques mois après la patiente est décédée d'un sepsis. ESMYA a été considéré comme un facteur causal possible ou probable de l'insuffisance hépatique.

Autres cas graves de lésion hépatique :

- Une patiente a eu une augmentation des enzymes hépatiques survenue après environ 3,5 à 4,5 mois de traitement. Le bilan hépatique est revenu progressivement à la normale. Il existe donc des éléments en faveur d'une relation causale entre ESMYA et l'atteinte hépatique, cependant il persiste une incertitude du fait de données manquantes.
- Une patiente de 48 ans a présenté une hépatite nécrosante survenue à J10 de la seconde séquence de traitement, avec nausées, douleurs abdominales, fatigue extrême et ictère, élévation des transaminases, de l'INR et de la bilirubine. L'état de la patiente s'est normalisé après arrêt du traitement. En dépit d'incertitudes en raison de possibles facteurs confondants et d'informations manquantes, un rôle causal d'ESMYA a été considéré possible.
- Une patiente de 39 ans a eu un diagnostic d'atteinte cholestatique au 10<sup>ème</sup> jour de la troisième séquence de traitement. Il a été considéré difficile de conclure sur le rôle causal d'ESMYA en raison de facteurs confondants potentiels et de données manquantes. Il a été cependant considéré possible.
- Une femme de 48 ans a présenté initialement des douleurs abdominales et nausées avec un bilan hépatique normal. Une augmentation GGT et des transférases a été constatée après 2 mois de la 2<sup>ème</sup> séquence de traitement. Le bilan hépatique s'est normalisé après arrêt du traitement. En raison de l'existence de facteurs confondants la relation avec ESMYA a été considérée comme possible.

#### **▮ Avis du groupe d'experts ad-hoc constitué par le PRAC**

- Il y a eu consensus dans le groupe sur le fait que, d'après les données actuellement disponibles, les bénéfices symptomatiques associés à ESMYA sont importants pour au moins certaines patientes, ce qui ne signifie pas qu'ESMYA soit le traitement à privilégier pour toutes les patientes.
- Les experts ont eu des avis divergents sur l'importance des bénéfices associés à ESMYA. Certains ont considéré ces bénéfices comme marginaux : bien que l'effet sur les saignements ne soit pas contesté, la réduction de la taille des fibromes a été considérée moins convaincante (+/10%) dans l'étude où l'attribution des traitements était faite en aveugle pour les examinateurs. La suppression définitive de la nécessité d'opérer n'a pas été démontrée et le bénéfice de retarder la chirurgie n'a pas non plus été prouvé, dans la mesure où ce retard pourrait théoriquement avoir pour conséquence une chirurgie moins efficace ou plus invasive en raison d'un volume plus important des fibromes ; De même, les bénéfices à long terme, l'effet sur la fertilité, sur la qualité de vie, comparés à d'autres traitements médicaux, à l'embolisation, à la chirurgie, ne sont pas connus. D'autres experts ont mis en avant l'importance d'avoir plusieurs options de traitement médical, particulièrement pour le traitement à long terme, et les avantages d'ESMYA par

rapport aux agonistes de la GnRH en préopératoire, associés à des effets indésirables (hypoestrogénie, diminution de la densité minérale osseuse).

- Il y a eu consensus sur la plausibilité d'une association causale entre ESMYA et la survenue de lésions hépatiques sévères. Le dosage des transaminases en début de traitement a été considéré comme une mesure raisonnable, bien qu'il ne soit pas certain que cette mesure permette de prévenir une éventuelle lésion hépatique induite par le traitement. Le suivi par dosage régulier des transaminases sera vraisemblablement inefficace mais est le seul filet de sécurité pouvant être recommandé pour dépister les cas.

→ En conclusion, les mesures de sécurité proposées ont été considérées appropriées, cependant sans preuve qu'elles seraient efficaces pour éviter de nouvelles lésions hépatiques, y compris les événements sévères, les facteurs de risque de survenue de ces lésions hépatiques n'ayant pas été identifiés.

Les experts ont donc approuvé les mesures de sécurité proposées par le PRAC et proposé des études complémentaires destinées à confirmer le lien causal plausible entre ESMYA et les lésions hépatiques et à améliorer la connaissance de leur mécanisme de survenue et facteurs de risque (cf. infra : rapport bénéfice/risque et gestion de risque).

### ► Conclusion scientifique du PRAC<sup>24</sup> : rapport bénéfice/risque et mesures de minimisation<sup>3</sup>

Il n'a été identifié aucun signal de toxicité hépatique dans les essais cliniques ou non cliniques sur ESMYA. Toutefois, des critères de non inclusion dans ces études cliniques comprenant des taux de transaminases élevées et d'autres signes de maladie hépatique ainsi que de la taille limitée de la base de donnée de sécurité dans ces études, l'absence de résultats dans les essais cliniques doit être interprétée avec prudence.

Bien que pour tous les cas signalés en post commercialisation le constat de données manquantes entrave l'évaluation de causalité, les informations disponibles suffisent pour conclure à l'existence d'au moins une possibilité raisonnable pour qu'ESMYA puisse rarement contribuer à une lésion hépatique.

Les fibromes utérins sont l'indication la plus courante pour l'hystérectomie. L'hystérectomie est une intervention chirurgicale curative très courante en gynécologie associée à une faible mortalité (les chiffres cités vont de 0,02 % à 0,17 %) et à un faible risque de complications intra- ou postopératoires (de 5 % à 8 %). D'autres traitements chirurgicaux tels que la myomectomie et l'embolisation des artères utérines sont également des alternatives valables à l'hystérectomie, mais ils ne conviennent pas à tous les cas et sont également associés à un taux de complications plus élevé que l'hystérectomie. Cependant, il est reconnu qu'un traitement chirurgical ne convient pas à toutes les femmes, en raison de leurs antécédents médicaux, de leurs comorbidités ou de leur volonté de préserver leur fertilité.

**Le groupe d'expert ad hoc a conclu qu'une association causale entre ESMYA et des lésions hépatiques sévères est plausible.** En particulier, il y a eu consensus sur le fait que dans au moins deux cas signalés, une relation avec l'utilisation d'ESMYA pouvait être observée.

Bien que les caractéristiques générales d'ESMYA ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'un agent typique causant une atteinte médicamenteuse (DILI), au vu de ces éléments, le PRAC a conclu qu'ESMYA peut comporter un risque de lésion hépatique grave. Les données disponibles suscitent de graves inquiétudes et justifient l'adoption de mesures de minimisation des risques :

- limitation des indications d'ESMYA :
  - Compte tenu de l'utilité clinique d'ESMYA dans l'indication de traitement séquentiel, lorsqu'aucune autre alternative pharmacologique à long terme n'est autorisée, cette indication doit être limitée aux femmes adultes en âge de procréer chez lesquelles la chirurgie n'est pas envisageable
  - Le traitement préopératoire peut être considéré comme le moins bénéfique, car il reflète une situation où une intervention chirurgicale est prévue et néanmoins, la diminution de la taille du fibrome ainsi que la diminution des pertes sanguines et de l'anémie sont considérées comme ayant une importance clinique. Le PRAC a

<sup>24</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-annex-iv\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-annex-iv_fr.pdf)

estimé que ESMYA doit être utilisé pour un seul cycle de traitement en préopératoire.

- contre-indication en cas de maladie hépatique,
- bilan hépatique avant le début du traitement, tous les mois pendant les deux premiers cycles de traitement, puis avant le début de chaque cycle de traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué puis 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. En effet, d'après les cas observés sous traitement par ESMYA, la plus grande fréquence de survenue est autour de 140 jours de traitement et la grande majorité est survenue entre 1 et 8 mois de traitement. D'autre part certains cas ont débuté quelques semaines après l'arrêt du traitement.
- pas d'instauration de traitement en cas d'ALAT ou ASAT >2 fois la limite supérieure de la normale,
- interruption du traitement en cas d'augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale puis surveillance étroite de la fonction hépatique,
- interruption du traitement en cas de symptômes compatibles avec une atteinte hépatique. La patiente devra être examinée et un bilan hépatique effectué
- l'instauration et la surveillance du traitement devront être limitées aux médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des fibromes utérins,
- mise à jour du guide du médecin et envoi d'une information destinée aux professionnels de santé, afin de les informer des nouvelles conditions d'utilisation,
- instauration d'une carte-patient incluse dans l'emballage d'ESMYA mentionnant les effets indésirables potentiels liés au foie, la nécessité de prévenir le médecin de tout problème hépatique, la nécessité d'effectuer des bilans hépatique avant pendant et après le traitement.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque d'ESMYA restait favorable, sous réserve de l'application de ces modifications de l'AMM. Les mesures temporaires recommandées par le PRAC en février de ne pas instaurer de nouveau traitement ont été remplacées par les mesures de minimisation ci-dessus.

### ► **Gestion du risque<sup>2</sup>**

Le PRAC a décidé une mise à jour du Plan de Gestion des Risques (PGR) :

- Ajout de la toxicité hépatique aux risques importants identifiés
- mise au point d'un questionnaire de suivi ciblé aux lésions hépatiques pour le recueil des cas en pharmacovigilance
- réalisation d'études précliniques in vitro destinées à explorer le mécanisme possible des atteintes hépatiques dues à l'acétate d'ulipristal et à son principal métabolite,
- réalisation d'études observationnelles sur le risque hépatique (sous réserve d'une étude de leur faisabilité) : une cohorte rétrospective basée sur une base de données multinationale à partir de bases de données nationales, une étude cas-témoin rétrospective basée sur les dossiers médicaux des centres de transplantation d'au moins 5 pays membres de l'UE, une étude observationnelle réalisée à partir de registres européens collectant des résultats de biomarqueurs, en complément de l'étude précédente une analyse génétique (HLA), prospective et rétrospective à partir des données des registres, chez les patients ayant des lésions hépatiques sévères d'origine médicamenteuse,
- réalisation d'études observationnelles sur l'efficacité des mesures de minimisation du risque : une étude rétrospective d'utilisation du médicament à partir d'une revue de dossiers dans au moins 4 des principaux pays de l'UE, utilisation de registres européens pour mesurer l'efficacité de ces mesures.
- Mesures de minimisation du risque : modification du RCP (cf annexes 1 et 2), lettre aux professionnels de santé, modification du guide médecin avec ajout des mesures de surveillance hépatique (cf paragraphe précédent et annexe 2), carte destinée aux patientes (cf paragraphe précédent et annexe 2)

### ► **Avis divergents**

Un avis divergent a été exprimé par quatre membres du PRAC<sup>4</sup> et deux membres du CHMP<sup>5</sup> qui ont considéré que, même avec la mise en œuvre des modifications du RCP et du plan de gestion

de risque prévus, le rapport bénéfice/risques d'ESMYA est défavorable, pour les raisons suivantes :

- « Une relation causale entre des défaillances hépatiques rares très sévères survenues chez des patientes traitées par ESMYA est loin d'être exclue et est même probable dans certains cas. Il n'y a pas d'éléments permettant de définir un mécanisme toxique ou des facteurs de risque qui auraient pu prédire ces événements et pourraient servir de base à une stratégie de prévention efficace,
- Un bénéfice d'ESMYA a été démontré pour le contrôle des symptômes (saignement) des fibromes utérins. Il n'y a pas de preuve convaincante que le traitement par ESMYA permettra d'éviter la chirurgie ou aura un rapport bénéfice/risque favorable à long terme. Concernant le traitement à court terme pré-opératoire, et selon les conclusions du groupe d'experts ad hoc, d'autres traitements médicaux (tels que les agonistes de la GnRH) ont montré des bénéfices similaires sans risque significatif de défaillance hépatique et seraient un choix préférable pour le traitement à court terme pré-opératoire,
- En traitement pré-opératoire, il existe des alternatives et ESMYA n'est plus considéré comme un traitement médical approprié,
- Dans le traitement séquentiel, seule une indication de dernière ligne, pour contrôler des symptômes sévères lorsque la chirurgie est impossible et que les autres traitements médicaux ne sont pas des options, aurait été acceptable au regard des risques sévères observés.
- Les amendements au résumé des caractéristiques du produit et au plan de gestion de risque adoptés par la majorité du PRAC ne préviendront malheureusement pas le risque hépatique et ne limiteront pas cette préoccupation.

Ils ont donc considéré qu'avec les indications proposées par le PRAC pour ESMYA, le risque (hépatique particulièrement) continue à dépasser les bénéfices, entraînant un rapport bénéfice/risque négatif. »

#### **6.2.1.1 Informations complémentaires de l'ANSM<sup>6,7</sup>**

Dans son point d'information, l'ANSM rappelle brièvement l'historique la procédure de réévaluation et la décision de l'EMA. Elle apporte les informations complémentaires suivantes :

- L'ANSM a exprimé sa réserve lors du vote sur les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque Pour mieux assurer la protection des patientes avec les mesures adoptées, l'ANSM apporte donc des précisions supplémentaires :
  - L'ANSM souhaite renforcer ce message, en raison du risque hépatique qui ne peut être totalement maîtrisé par les mesures de réduction du risque. L'ANSM recommande donc que le médicament ESMYA soit utilisé après évaluation par le gynécologue au cas par cas du bénéfice-risque individuel et après discussion avec la patiente de l'ensemble des alternatives thérapeutiques existantes. Dans certains cas, cette démarche amènera à ne prescrire ESMYA qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins.
  - Les gynécologues doivent être particulièrement vigilants avant toute initiation de traitement par ESMYA, compte tenu des indications restreintes, de la nouvelle contre-indication et de la nécessité de surveiller la fonction hépatique. Les gynécologues doivent sensibiliser les patientes sur les premiers signes cliniques évocateurs d'une potentielle atteinte hépatique et sur le suivi biologique à mettre en œuvre.
  - L'ANSM rappelle que ce traitement doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.
  - Dans le cas où ESMYA est prescrit à une patiente, il est important de la prévenir du risque de lésion hépatique grave et des symptômes possibles d'atteinte hépatique. Une carte patiente sera incluse dans la boîte du médicament pour expliquer ce risque. Si une patiente présente de tels symptômes, elle doit arrêter le traitement et contacter immédiatement un médecin.

## 6.2.2 Etude clinique Venus I

### 6.2.2.1 Evénements indésirables

Tableau 3 : événements indésirables

	Placebo (n=56)	Ulipristal 5 mg (n=53)	Ulipristal 10 mg (n=48)
Période de traitement			
- Tous événements indésirables – n patients (%)	16 (28,6)	23 (43,4)	26 (54,2)
- Evénement indésirable ayant entraîné une sortie d'essai- n (%)	1 (1,8)*	0	0
- Evénements indésirables graves-n (%)	0	1† (1,9)	2§ (4,2)
- Evénements indésirables les plus fréquents  -n (%)			
o Bouffées de chaleur	0	3 (5,7)	2 (4,2)
o Augmentation des CPK	0	1 (1,9)	3 (6,3)
o Exacerbation d'hypertension	0	0	3 (6,3)
Période de suivi			
- Tous événements indésirables – n patients (%)	10 (17,9)	10 (18,9)	12 (25,0)
- Evénements indésirables graves-n (%)	1 (1,8)	0	0

\* : diabète de type 2; †:cellulite; §: hémorroïdes et grippe, exacerbation d'hypertension ; || : ≥5% dans un groupe ; ¶ :

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

### 6.2.2.2 Endomètre

Il y a eu un cas d'hyperplasie sans atypie en fin de traitement dans le groupe 10 mg, disparu spontanément avant la fin de la période de suivi.

Tableau 4 : modifications endométriales associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone diagnostiquées par au moins 2 anatomopathologistes.

	Placebo (n=56)	Ulipristal 5 mg (n=53)	Ulipristal 10 mg (n=48)
% de patientes ayant des modifications associées			
- Au moment de la sélection	23,6	28,3	22,9
- En fin de traitement	13,6	26,2	29,7
- En fin de période de suivi	7,1	19,0	12,1

La modification de l'épaisseur de l'endomètre (moyenne des moindres carrés ± écart type) a été de 0,16 ± 0,74 mm dans le groupe placebo, 0,11± 0,76 mm dans le groupe 5 mg et 0,61± 0,77 mm dans le groupe 10 mg.

## 6.2.3 Etude PEARL extension II (PGL11-024)

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance de 10 mg/j d'ulipristal administré pendant 4 cycles supplémentaires de 12 semaines chacun chez des patientes ayant un fibrome utérin symptomatique et ayant déjà reçu 4 cycles de traitement séquentiel au cours des études PEARL III (PGL09-026 – 1 cycle de 3 mois) et PEARL III extension (PGL09-027 – 3 cycles de 3 mois) (Avis du 17 juin 2015).

L'étude a débuté le 13 juillet 2010 et a pris fin le 12 mars 2015.

### 6.2.3.1 Evénements indésirables

Parmi les 99 patientes ayant terminé l'étude PEARL III et son extension, 64 ont été incluses dans l'extension II.

Parmi elles, 11 sont sorties d'essai : 2 pour intervention chirurgicale, 2 pour grossesse, 2 pour manque d'efficacité, 1 pour aménorrhée, 1 pour événement indésirable, 3 pour demande de la patiente ou « autre raison ».

**Tableau 5 : événements indésirables observés pendant l'étude PGL11-024**

	Cycle 5 n=64	Cycle 6 n=62	Cycle 7 n=56	Cycle 8 n=54
<u>Pendant les cycles de traitement :</u>				
Événements indésirables –n patientes (%)	10 (15,6)	12 (19,4)	8 (14,3)	5 (9,3)
Événements indésirables liés au traitement –n patientes (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	3 (5,4)	0
<u>Pendant la période d'interruption suivant chaque cycle de traitement :</u>				
Événements indésirables –n patientes (%)	5 (7,8)	8 (12,9)	3 (5,4)	15 (27,8)
Événements indésirables liés au traitement –n patientes (%)	0	1 (1,6)	0	1 (1,9)
Événements indésirables ayant entraîné une sortie d'essai	0	0	1 (1,8)	0

**Tableau 6 : nature des événements indésirables observés pendant l'étude PGL11-024**

	Cycle 5 n=64	Cycle 6 n=62	Cycle 7 n=56	Cycle 8 n=54
<u>Pendant les cycles de traitement :</u>				
bouffées de chaleur*†–n patientes (%)	1 (1,6)	2 (3,2)	2 (3,6)	0
céphalée–n patientes* (%)	2 (3,1)	3 (4,8)	2 (3,6)	2 (3,7)
<u>Pendant la période d'interruption suivant chaque cycle de traitement :</u>				
Dysménorrhée*†–n patientes (%)	0	1 (1,6)	0	1 (1,9)
Rhinopharyngite*–n patientes (%)	0	0	0	1 (1,9)
Polype utérin†–n patientes (%)	0	0	0	2 (3,7)
toux†–n patientes (%)	1 (1,6)	0	0	0
céphalée†–n patientes (%)	0	1 (1,6)	0	1 (1,9)

\* : les plus fréquents pour l'ensemble des cycles 1 à 8 ; † : fréquence plus élevée que celle observée pendant au moins 1 des cycles 1 à 4.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été des bouffées de chaleur (n=2 ; 3,6% des patientes) pendant le cycle de traitement 7, un kyste ovarien pendant la période d'interruption suivant le cycle 6 (1,6%) et un polype utérin pendant la période de suivi après le cycle 8.

Un événement grave a été enregistré au décours de l'étude : ectopie rénale chez un enfant exposé au traitement in utéro jusqu'à 7 semaines de gestation (traitement arrêté après 35 jours du cycle 5).

Événement indésirable d'intérêt particulier :

Une patiente a eu un diagnostic d'épaississement de l'endomètre au cours du cycle 7 de traitement. L'épaisseur de l'endomètre était normale (4,3 mm) lors de la visite suivante, 40 jours plus tard.

Il n'y a pas eu de signalement d'augmentation des enzymes hépatiques en tant qu'événement indésirable dans cette étude.

### 6.2.3.2 Endomètre

#### ► Epaisseur de l'endomètre

A l'entrée dans l'étude, l'épaisseur de l'endomètre n'a été mesurée que chez les 34/64 femmes pour lesquelles le délai entre la fin du cycle 4 de traitement (fin de l'étude de suivi précédente) et le début du cycle 5 était >3 mois. L'épaisseur médiane de l'endomètre était de 8 mm (3 à 17 mm) et 1 femme avait une épaisseur endométriale >16 mm.

Après le cycle 6 (10 à 18 jours après le début des règles), l'épaisseur médiane de l'endomètre (n=61) était de 7 mm (1 à 16 mm).

Après le cycle 8 (10 à 18 jours après le début des règles), l'épaisseur médiane de l'endomètre (n=49) était de 7 mm (3 à 23 mm). Une femme avait une épaisseur endométriale >16 mm.

Trois mois après la dernière dose d'ulipristal, l'épaisseur médiane de l'endomètre (n=53) était de 7 mm (1 à 16 mm).

## ► Biopsies d'endomètre

A l'inclusion, 34 biopsies/64 patientes ont été prélevées dont 33 suffisantes pour examen, 2 biopsies/62 patientes à la fin du cycle 6 (non prévues par le protocole) ; 48 biopsies / 54 patientes à la fin du cycle 8 dont 33 suffisantes et 24 biopsies/54 patientes dont 22 suffisantes 3 mois après la fin du cycle 8.

Toutes les biopsies interprétables ont conclu à un endomètre bénin.

A l'inclusion ont été diagnostiqués :

- un polype bénin (absent sur la biopsie de fin du cycle 8).
- un polype hyperplasique (absent sur la biopsie de fin du cycle 8).

Après la fin du cycle 8, deux polypes bénins ont été diagnostiqués (absents sur la biopsie effectuée 3 mois après la fin du cycle 8).

PAEC (progesterone receptor modulator associated endometrial changes):

Des modifications «non physiologiques» de l'endomètre associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone ont été observées par au moins 2 pathologistes :

- A l'inclusion il y avait des modifications non physiologiques pour 5 (15,2%) des 33 biopsies interprétables dont des modifications épithéliales pour 4 (12,1%), une formation extensive de kystes pour 1 (3,0%) et des modifications vasculaires pour 1 (3,0%).
- A la fin du cycle 8, il y avait des modifications non physiologiques pour 7 (16,3%) des 43 biopsies interprétables dont des modifications épithéliales pour 7 (16,3%), une formation extensive de kystes pour 1 (2,3%) et des modifications vasculaires pour 2 (4,7%).
- 3 mois après la fin du cycle 8, il y avait des modifications non physiologiques pour 2 (9,1%) des 22 biopsies interprétables, qui étaient des modifications épithéliales.

## 06.3 Données sur l'utilisation d'ESMYA

### 6.3.1 Etude post-inscription : durée effective de traitement par ESMYA : analyse rétrospective de la base de données SNIIRAM<sup>13</sup>

Cette étude avait pour objectif de répondre aux questions posées par la Commission de la Transparence concernant la durée effective de traitement continu par ESMYA et le nombre de périodes de traitement de 3 mois (avis du 18 juillet 2012 et du 17 juin 2015). Initialement, la seule indication de l'AMM concernait l'utilisation en préopératoire pour une durée limitée à une (23 février 2012) puis à deux séquences de 3 mois (18 décembre 2013). L'AMM a ensuite été étendue au traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins, sans limite de durée du traitement (27 mai 2015).

#### 6.3.1.1 Méthode

##### ► Objectif principal

Estimer la durée de traitement continu sous ESMYA :

- Pourcentage de patientes traitées en continu pendant plus de 3 mois entre le 01/08/2013 (début de commercialisation d'ESMYA) et le 31/12/2016 ;
- Durée de traitement pour les patientes traitées en continu plus de 3 mois ;

Estimer le pourcentage de patientes ayant eu 2 séquences ou plus de traitement par ESMYA et temps écoulé entre deux séquences de traitement.

##### ► Objectif secondaire

Etudier le pourcentage de patientes traitées par ESMYA ayant eu une intervention pour fibrome (chirurgie ou embolisation) pendant la durée de l'étude.

Cette analyse ne donnant pas d'information sur une éventuelle modification du nombre d'interventions pour fibrome en lien avec l'utilisation d'ESMYA, ces résultats ne seront pas décrits.

##### ► Population étudiée

Femmes traitées par ESMYA entre le 01/08/2013 et décembre 2016 : femmes présentes dans la base du SNIIRAM pendant la période d'étude et ayant eu une première délivrance d'ESMYA

pendant cette période. Les délivrances d'ESMYA ont été identifiées dans la base à partir du code CIP de la boîte de 28 comprimés.

### ► Estimation de la durée et des séquences du traitement par ESMYA

La durée de traitement a été approchée à partir des dates de délivrance des boîtes d'ESMYA selon 2 méthodes :

- Méthode 1 : délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 4<sup>ème</sup> délivrance.
  - o ≤ 90 jours dans l'analyse principale (au maximum 6 jours sans traitement acceptés)
  - o ≤ 84 jours dans l'analyse de sensibilité 1 (0 jour sans traitement)
  - o ≤ 96 jours dans l'analyse de sensibilité 2 (au maximum 12 jours sans traitement acceptés)
  - o ≤ 112 jours dans l'analyse de sensibilité 3 (au maximum 28 jours sans traitement acceptés)
- Méthode 2 : reconstruction des séquences de traitement par ESMYA (non prévu au protocole). calcul de la durée théorique de couverture de chaque délivrance selon le nombre de boîtes délivrées. Le traitement est considéré comme pris en continu si le délai observé entre deux délivrances est ≤ au délai théorique de couverture ± un nombre de jours « acceptables » (délai théorique entre l'achat d'ESMYA et le début du traitement).
  - o Analyse principale : délai maximum toléré entre 2 délivrances de 28 + 14 jours
  - o Analyse de sensibilité : délai maximum toléré entre 2 délivrances de 28 + 28 jours

#### 6.3.1.2 Résultats

Au total, entre le 01/08/2013 et la fin de la période de suivi, 54 074 femmes ont eu au moins une délivrance d'ESMYA.

En moyenne, les femmes ont eu 3,1 délivrances, avec un maximum de 39 délivrances.

Au total, 171 241 boîtes ont été délivrées, soit en moyenne 1,01 boîte par délivrance (3,2% des femmes ont eu au moins une délivrance de plus d'1 boîte.

Nombre de boîtes délivrées par patiente pendant la période étudiée :

- ≤ 3 boîtes : 74,3% des patientes, soit 40 204
- 4 boîtes : 7,5% des patientes, soit 4 046
- >4 boîtes : 18,2% des patientes, soit 9 824

### ► Objectif principal : traitement par ESMYA

#### Durée de traitement continu

Pourcentage de femmes traitées en continu pendant plus de 3 mois :

- Selon la méthode utilisée (1 ou 2), parmi les patientes ayant eu plus de 3 boîtes délivrées, 6 188 ou 6 120 femmes, soit 11,4% ou 11,3% de la population de l'étude (7,5% à 16% selon les analyses de sensibilité) ont été traitées en continu pendant plus de 3 mois.
- En supposant que toutes les 4<sup>ème</sup> boîtes délivrées aient servi uniquement à terminer une séquence complète de 90 jours (chaque boîte contenant 28 comprimés), le pourcentage de patientes traitées >3 mois en continu serait réduit à celles ayant reçu ≥ 5 boîtes soit 2 934 femmes (5,43%).

Durée de traitement continu pour les patientes traitées plus de 3 mois

- Pour l'ensemble de ces patientes et selon la méthode utilisée, la durée moyenne approximative de traitement a été estimée à 5,1 mois ± 2 ou à 5,1 mois ± 1,7. La médiane et le minimum étaient de 4 mois pour les 2 méthodes, le maximum de 39 ou 32 mois
- Les durées de traitement en continu ont été supérieures à :
  - o 5 mois pour 3,39% (n= 1835) des patientes
  - o 6 mois pour 1,39% (n=750),
  - o 7 mois pour 0,77% (n=414),
  - o < 12 mois pour 0,13%(n=69)
  - o <18 mois pour 0,03% (n=16)



### Analyse des séquences de traitement (méthode 2)

- Nombre de séquences : 75,3% des femmes n'ont eu qu'une seule séquence au cours de la période de l'étude, 17,7% en ont eu deux, 4,9% en ont eu 3 et 2,1% en ont eu 4 ou plus.
- La durée moyenne de la séquence de traitement la plus longue était 2,3 mois  $\pm$  1,4. La médiane était de 2 mois [1 ; 32]
- Pour les femmes ayant eu au moins deux séquences de traitement, la durée moyenne d'arrêt était de 3,2 mois  $\pm$  4,4
- Parmi les femmes traitées :
  - o 68,2% ont eu une seule séquence d'une durée  $\leq$  3 mois
  - o 15,1% ont eu 2 séquences d'une durée  $\leq$  3 mois
  - o 7,1% ont eu 1 séquence d'une durée  $>$  3 mois
  - o 9,6% ont eu  $>$  2 séquences ou 2 séquences dont au moins 1 d'une durée  $>$  3 mois.

### **6.3.2 Effet de l'utilisation d'ESMYA sur le nombre d'interventions chirurgicales : analyse basée sur le PMSI<sup>15</sup>**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact économique de l'utilisation d'ESMYA sur le coût des interventions pour fibrome utérin. Cet aspect économique ne sera pas développé car cet aspect n'est pas pris en compte par la Commission pour sa réévaluation.

Le nombre total annuel d'interventions chirurgicales a été obtenu en comptabilisant les actes d'hystérectomie par voie vaginale, par laparoscopie, et par laparotomie, les actes de myomectomie par laparoscopie, par laparotomie et par hystéroscopie et les embolisations intra-artérielles.

**Tableau 7 : nombre d'interventions pour fibrome utérin**

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Interventions (n)	35 121	36 964	36 331	36 161	35 983	36 942	37 146	36 216	35 129	34 224

Cette étude objective une diminution de nombre annuel d'interventions chirurgicales à partir de 2013, année de mise sur le marché d'ESMYA. Cependant, sa méthode ne permet pas de démontrer une relation causale. D'autre part, elle ne peut pas prendre en compte l'effet sur le nombre d'interventions pour fibrome de l'éventuelle modification des prescriptions d'ESMYA induite par les modifications de son AMM intervenues en 2018, en particulier celles concernant les indications.

### **6.3.3 Effet d'un traitement pré-opératoire par ESMYA sur le résultat du traitement chirurgical**

#### *6.3.3.1 Chirurgie par voie hystéroscopique*

##### **► Etude de Ferrero et al.**

Référence	Ferrero S. et al. <sup>16</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité d'un traitement pré-opératoire par acétate d'ulipristal en cas de myomectomie hystéroscopique de complexité élevée
<b>Méthode</b>	Etude rétrospective sur base de données ayant inclus des patientes consécutives, sans précision de date de début et de fin des inclusions.
<b>Population étudiée</b>	<b>Critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Femmes non ménopausées devant subir une myomectomie par voie hystéroscopique</li><li>- fibrome unique de score STEPW* 5 ou 6 correspondant à une « complexité élevée » de l'hystéroscopie</li><li>- saignements anormaux, avortements ou infertilité</li></ul> <b>Principaux critères de non inclusion</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- résection hystéroscopique incomplète antérieure</li><li>- procédure chirurgicale supplémentaire (résection de l'endomètre, ablation</li></ul>

	de polype endométrial) - autre chirurgie associée
<b>Groupes de traitement</b>	- chirurgie seule (n=25) - traitement pré-opératoire par ulipristal (UPA), 5 mg/j pendant 3 mois (n=25)
<b>Critère de jugement principal</b>	Incidence des résections complètes (mode d'évaluation non précisé)

\* : Size, Topography (par rapport à la hauteur de la cavité utérine), Extension of Penetration (dans le myomètre), Wall (situation sur paroi latérale)

## Résultats :

**Tableau 8 : Caractéristiques des fibromes**

	Groupe témoin (n=25)	Groupe UPA (n=25)
Plus grand diamètre du fibrome, moyenne ± écart-type (cm)	4,3 ± 1,2	4,6 ± 1,4
Diamètre du fibrome :		
- 2,1–5 cm - n patientes (%)	18 (72,0%)	16 (64,0%)
- >5 cm - n patientes (%)	7 (28,0%)	9 (36,0%)
Volume du fibrome - moyenne ± écart-type (cm <sup>3</sup> )	35,5 ± 29,2	37,8 ± 27,0

Le pourcentage de résection complète, dont le mode d'évaluation n'a pas été précisé, a été de 68% dans le groupe témoin et 92% dans le groupe UPA.

## Etude de Sancho et al.

Référence	Sancho J M. et al <sup>19</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer la faisabilité de la myomectomie après traitement par analogue de la GnRH ou par acétate d'ulipristal
<b>Méthode</b>	Etude rétrospective de cas opérés entre juillet 2013 et mai 2015
<b>Population étudiée</b>	<b>Critères d'inclusion :</b> - Femmes non ménopausées - Fibrome sous muqueux de grand diamètre > 2,5 cm <b>Principaux critères de non inclusion</b> - Non précisés
<b>Groupes de traitement</b>	- Triptoréline acétate 3,75 mg/mois pendant 3 mois (n=24) - ulipristal (UPA), 5 mg/j pendant 3 mois (n=26)
<b>Critère de jugement principal</b>	- durée de l'intervention - pourcentage moyen de résection du ou des fibromes estimé subjectivement par le chirurgien au cours de l'intervention

**Tableau 9 : Caractéristiques des fibromes**

	Groupe GnRH analogue (n=24)	Groupe UPA (n=26)
Plus grand diamètre du fibrome, moyenne ± écart-type (cm)	3,4 ± 1,1	3,4 ± 1,0
Nombre de fibromes opérés :		
- 1	22	24
- 2 ou 3	2	2
Pénétration du fibrome dans l'endomètre après traitement préopératoire -% :		
- G0 (totalement intracavitaire)	7	23
- G1 (>50% intracavitaire)	57	27
- G2 (>50% intramural)	36	50

La durée moyenne de l'intervention a été de 38 minutes dans le groupe traité par analogue de la GnRH et de 37 minutes dans le groupe ulipristal

Le pourcentage de résection complète (estimation subjective en cours d'intervention) a été de 98% dans le groupe analogue de la GnRH et 93% dans le groupe UPA.

### 6.3.3.2 Chirurgie par laparotomie

#### ► Etude Luketic et al.

Référence	Etude Luketic L. et al. <sup>17</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer la qualité de la chirurgie précédée ou non d'un traitement par acétate d'ulipristal en cas de myomectomie par laparotomie/robotique
<b>Méthode</b>	Etude rétrospective sur base de données, par examen de procédures vidéo condensées en films de 10 mn contenant les étapes principales de la myomectomie évaluées ensuite en aveugle par 2 investigateurs
<b>Population étudiée</b>	<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procédure vidéo de fibromectomie pour fibrome intramural ou sous séreux de toute taille</li> <li>- Effectuée entre 2012 et 2015</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme ménopausée</li> <li>- Prétraitées avec un agent hormonal autre</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgie seule (n=25)</li> <li>- traitement pré-opératoire par ulipristal (UPA), 5 mg/j pendant au moins 3 mois (n=25)</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Echelle de cotation <b>non validée</b> consistant en un score concernant les caractéristiques du fibrome et la difficulté de réalisation de différentes étapes de l'intervention : plus le score est élevé, plus la procédure est difficile

#### Résultats :

Tableau 10 : Caractéristiques des fibromes

	Groupe témoin (n=25)	Groupe UPA (n=25)
Nombre de fibromes opérés (n patientes) :		
- 1	24	23
- 2	1	2
Grand diamètre du fibrome dominant, moyenne ± écart-type (cm)	7,1 ± 2,2	7,3 ± 1,7
Localisation du fibrome dominant :		
- Intramural	17	19
- Sous séreux	8	6

Le score global a été de 12,4 dans le groupe témoin et 13,4 dans le groupe prétraité par UPA.

#### ► Etude Ferrero et al.

Référence	Ferrero S. et al. <sup>18</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'utilité d'un traitement préopératoire avec l'ulipristal avant myomectomie par voie laparoscopique de fibromes utérins volumineux
<b>Méthode</b>	Etude rétrospective sur base de données de cas opérés entre septembre 2013 et mars 2016 pour le groupe témoin, dates non précisées pour le groupe ulipristal
<b>Population étudiée</b>	<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes non ménopausées</li> <li>- Principal fibrome de type 3, 4 ou 5 de la classification FIGO* et de diamètre ≥ 10 cm</li> <li>- Présence de ≤ 3 fibromes</li> <li>- Grand diamètre des autres fibromes (de type FIGO 3, 4, 5 ou 6) ≤ 5 cm pour le 2<sup>ème</sup> et ≤ 3 cm pour le 3<sup>ème</sup></li> </ul>

	<b>Principaux critères de non inclusion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie utérine, embolisation de l'artère utérine ou ablation endométriale antérieure</li> <li>- Pathologie autre nécessitant un traitement chirurgical</li> <li>- Traitement hormonal dans les 6 mois avant le début du traitement par UPA ou avant la chirurgie</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgie seule (n=43)</li> <li>- traitement pré-opératoire par ulipristal (UPA), 5 mg/j pendant 3 mois (n=34)</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Saignement peropératoire estimé d'après le volume de sang présent dans le flacon d'aspiration en fin d'intervention (volume total –volume du liquide d'irrigation utilisé pendant l'intervention)

\* : classification FIGO : 3=100% intra-mural, au contact de l'endomètre, 4= intra-mural, 5= sous-séreux intra-mural ≥50%,6= sous-séreux, intra-mural <50%.

## Résultats :

**Tableau 11 : Caractéristiques des fibromes**

	<b>Groupe témoin (n=43)</b>	<b>Groupe UPA (n=34)</b>
Nombre de fibromes opérés - n patientes (%) :		
- 1	26 (60,5)	20 (58,8)
- 2	12 (27,9)	9 (26,5)
- 3	5 (11,6)	5 (14,7)
Grand diamètre* du fibrome dominant - moyenne ± écart-type (cm)	11,7 ± 2,7	11,6 ± 2,2
Volume* du fibrome dominant - moyenne ± écart-type (cm <sup>3</sup> )	583,3 ± 405,5	467,3 ± 445,5
Volume* total des fibromes - moyenne ± écart-type (cm <sup>3</sup> )	601,9 ± 426,9	477,8 ± 436,1

\* : mesurés le jour de l'intervention.

La perte de sang peropératoire a été de 650,0 ± 420 ml dans le groupe témoin et 470 ± 330,0 ml dans le groupe UPA.

En raison du caractère non randomisé, rétrospectif de ces études et selon les cas du manque de précisions sur la chronologie des inclusions, du mode d'évaluation du critère de jugement principal (non précisé, subjectif, ou non validé), elles ne permettent de conclure à une différence sur le plan de l'efficacité entre le groupe traité par ESMYA et le groupe contrôle.

## 06.4 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ESMYA est estimé à 16 706.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 06.5 Résumé & discussion

La Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu d'ESMYA dans l'intégralité de son AMM en raison de signalements d'atteintes hépatiques graves en Europe chez des patientes traitées pour fibrome utérin : 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.

En mai 2018, ce signalement a conduit à une réévaluation de la balance bénéfique/risque d'ESMYA par l'EMA, qui a été considérée comme toujours favorable, moyennant des mesures visant à minimiser le risque d'atteinte hépatique, rare mais grave, incluant notamment :

- restriction de l'indication en pré-opératoire à une seule cure de 3 mois (contrairement à l'extension de cette indication qui permettait une nouvelle séquence de traitement de 3 mois supplémentaire et qui avait obtenu un SMR insuffisant de la Commission) et utilisation en « traitement séquentiel » restreinte aux femmes non éligibles à la chirurgie
- ajout d'une contre-indication chez les patientes présentant des atteintes hépatiques sous-jacentes.
- ajout de différentes mesures de surveillance clinique et biologique sur le plan hépatique
- mise à jour du plan de gestion de risques comprenant la réalisation d'études précliniques in vitro destinées à explorer le mécanisme possible des atteintes hépatiques dues à l'acétate d'ulipristal (cf détails paragraphe dédié)

Un avis divergent a été exprimé par des membres du PRAC et du CHMP qui ont considéré le rapport bénéfice/ risque d'ESMYA défavorable même avec la mise en œuvre des modifications du RCP et du plan de gestion de risque prévus.

l'ANSM a apporté des précisions supplémentaires pour mieux assurer la protection des patientes avec les mesures adoptées en raison du risque hépatique qui ne peut être totalement maîtrisé par les mesures de réduction du risque.

### ► **Nouvelles données d'efficacité**

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo en 3 groupes parallèles (environ 50 patientes/groupe) (VENUS I) a étudié l'efficacité d'un traitement de fibromes utérins symptomatiques par l'acétate d'ulipristal aux doses de 5 mg/j ou 10 mg/j pendant 12 semaines. Seuls les résultats d'efficacité obtenus avec la dose quotidienne de 5 mg et sous placebo sont présentés, la dose quotidienne de 10 mg étant hors AMM.

Une différence significative versus placebo, en faveur de l'ulipristal 5 mg/j, a été démontrée pour les deux co-critères de jugement principaux : proportion de patientes ayant une aménorrhée pendant les derniers 35 jours consécutifs de traitement et délai d'installation de l'aménorrhée sous traitement.

Le laboratoire a également déposé 4 études publiées portant sur l'effet d'un traitement pré-opératoire par ESMYA sur le résultat de myomectomies par voie hystéroscopique ou par laparotomie. Les biais méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité d'ESMYA sur les critères de jugement de ces études (pourcentage de résection complète, durée moyenne de l'intervention, score de difficulté de l'intervention, perte de sang peropératoire).

### ► **Nouvelles données de tolérance**

#### - **Conclusions du PRAC**

Le PRAC a analysé les signalements de pharmacovigilance recueillis depuis la mise sur le marché d'ESMYA et jusqu'au 28 février 2018 ainsi que des données de suivi concernant 6 cas graves reçues jusqu'en avril 2018.

Au total, 105 cas de « troubles hépatiques » ont été recensés dont 71 non graves et 34 graves. Pour 8 de ces cas graves, un rôle possible d'ESMYA a été identifié. Parmi ceux-ci, 4 cas d'insuffisance hépatique aiguë ont nécessité une transplantation hépatique.

Bien que pour tous les cas signalés en post commercialisation le constat de données manquantes entrave l'évaluation de causalité, les informations disponibles suffisent pour conclure à l'existence d'au moins une possibilité raisonnable pour qu'ESMYA puisse rarement contribuer à une lésion hépatique.

Le groupe d'expert ad hoc a conclu qu'une association causale entre ESMYA et des lésions hépatiques sévères était plausible. En particulier, il y a eu consensus sur le fait que, dans au moins deux cas signalés, une relation avec l'utilisation d'ESMYA pouvait être observée.

Bien que les caractéristiques générales d'ESMYA ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'un agent typique causant une atteinte médicamenteuse (DILI), au vu de ces éléments, le PRAC a conclu qu'ESMYA peut comporter un risque de lésion hépatique grave.

Au cours des études cliniques des phases I à IV du développement d'ESMYA, il n'a pas été identifié d'anomalies cliniquement significatives du bilan hépatique. Toutefois, les critères de non inclusion dans ces études cliniques comprenant des taux de transaminases élevées et d'autres signes de maladie hépatique et la taille limitée de la base de donnée de sécurité dans ces études,

l'absence de signal de mauvaise tolérance hépatique dans les essais cliniques doit être interprétée avec prudence.

#### - **Etude Venus I**

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

#### - **Etude PEARL extension II**

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

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

Après la fin du cycle 8, deux polypes bénins ont été diagnostiqués sur biopsie d'endomètre, absents sur la biopsie effectuée 3 mois plus tard.

#### ► **Etudes post inscription**

En réponse à la demande de la Commission (avis du 18 juillet 2012 et du 17 juin 2015), une étude post-inscription a analysé rétrospectivement la durée effective de traitement continu par ESMYA et le nombre de périodes de traitement de 3 mois pendant la période comprise entre le 01/08/2013 et le 31/12/2016 sur la base de données SNIIRAM.

Durant cette période, 54 074 femmes ont eu au moins une délivrance d'ESMYA.

En moyenne, les femmes ont eu 3,1 délivrances, avec un maximum de 39 délivrances ; 11,4% d'entre elles (7,5% à 16% selon les analyses de sensibilité) ont été traitées en continu pendant plus de 3 mois.

Parmi ces patientes, la durée moyenne approximative de traitement continu a été estimée à 5,1 mois (4 à 39 mois) et 68,2% des femmes n'ont eu qu'une seule séquence d'une durée ≤ 3 mois.

Une étude publiée fondée sur le PMSI a comptabilisé le nombre d'interventions pour fibrome réalisées entre 2006 et 2015, ESMYA ayant été disponible à partir d'août 2013. Cette étude ne permet pas de démontrer une relation causale entre l'utilisation d'ESMYA et l'évolution du nombre d'interventions chirurgicales pour fibrome utérin.

#### ► **Discussion**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des modifications de l'AMM d'ESMYA, l'impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins, que ce soit en une seule cure de 3 mois en préopératoire ou en traitement séquentiel chez la femme non éligible à la chirurgie, n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ESMYA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non couvert identifié dans le traitement curatif des fibromes et partiellement couvert dans le traitement préventif ou curatif des symptômes associés aux fibromes utérins non éligibles à la chirurgie.

## 06.6 Programme d'études

Des activités additionnelles de pharmacovigilance ont été mises en place à la demande de l'EMA afin d'étudier ou de confirmer le risque d'atteinte hépatique grave lié au médicament :

- **études mécanistiques *in vitro*** destinées à fournir des informations sur le mécanisme d'action et le potentiel d'ESMYA à induire une toxicité hépatique idiosyncrasique
  - Etude 3083-N03-050, évaluant l'acétate d'ulipristal et le PGL4002 (son métabolite principal) comme inhibiteurs du MRP2 *in vitro* dans les membranes vésiculaires
  - Etude 3083-N04-050, évaluant l'effet de l'acétate d'ulipristal sur la viabilité cellulaire dans des microtissus sphéroïdes 3D préparés à partir de cultures primaires d'hépatocytes humains en co-culture avec des cellules non-parenchymateuses pendant 14 jours
  - Etude 3083-N05-050, évaluant l'effet de l'acétate d'ulipristal et du PGL4002 sur la viabilité cellulaire de cultures primaires d'hépatocytes humains
  - Etude 3083-S03-000, étude de faisabilité de la modélisation PBPK de l'acétate d'ulipristal dans des conditions de sécrétion biliaire altérée ;
- **études observationnelles**
  - Etude PGL18-002, étude rétrospective, de cohorte à partir de bases de données de plusieurs pays afin d'estimer les risques absolus et relatifs d'atteinte hépatique avec un traitement par ESMYA (étude de faisabilité dans diverses bases de données en cours, par exemple : au Royaume-Uni la « Clinical Practice Research Datalink » (CPRD),
  - Etude observationnelle utilisant les registres européens comportant des données sur les biomarqueurs, par exemple : THIN (Royaume-Uni), GePaRD (Allemagne), Pro-EURO DILI registry, Spanish registre espagnol et iDILIC registry.
  - Etude d'analyse génétique (HLA) utilisant les données de registres européens comportant des données sur les biomarqueurs chez les patients ayant des atteintes hépatiques sévères liées au médicament (drug induced liver injury (DILI) tels que : « International DILI Consortium » (iDILIC), registre espagnol et Pro-EURO DILI registry. Une étude de faisabilité sera conduite au préalable.
  - Etude PREMIUM (PGL14-001), étude prospective, non-interventionnelle visant à évaluer la tolérance à long-terme d'ESMYA, en particulier la tolérance endométriale et les schémas actuels de prescription et de prise en charge d'ESMYA lors du traitement à long terme ;
- **études sur l'efficacité des mesures de minimisation des risques**
  - Etude PGL18-001, étude rétrospective de l'utilisation du traitement par le biais d'une revue de dossiers dans 4 grands pays européens.

Utilisation des registres européens par exemple : THIN, GePaRD, Pro-EURO DILI registry et DILI registry databases afin de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques d'atteinte hépatiques (DILI).

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après la recommandation du CNGOF datée de 2011<sup>11</sup> aucun traitement médical actuellement validé des symptômes associés aux myomes n'est capable de faire disparaître les myomes, il découle de ce fait :

- qu'en cas de fibrome asymptomatique il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical,
- qu'en présence de fibrome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés aux myomes ; néanmoins, les myomes sous muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif.

Moyens médicaux disponibles<sup>11</sup>:

- Progestatifs

La prescription d'un traitement progestatif ne constitue pas un traitement des myomes, elle peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme. Le traitement par progestatif administré par voie endo-utérine (DIU au lévonorgestrel) des ménorragies liées au fibrome est validé et peut être recommandé.

A noter que des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone (LUTERAN) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL) à des doses thérapeutiques ont été rapportés et ont fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en date du 7 février 2019<sup>12</sup>. Ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome. Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

- Anti-fibrinolytiques

Les ménorragies liées aux myomes utérins sont entretenues par une fibrinolyse locale. L'acide tranexamique est efficace dans le traitement des ménorragies liées aux myomes. La prescription de l'acide tranexamique peut être proposée pour traiter les ménorragies rattachées aux myomes

- Analogues du GnRH

Leur utilisation se fait dans un cadre préopératoire et ne peut être que ponctuelle du fait de leurs effets indésirables.

Un texte figurant dans la rubrique « actualités » du site du CNGOF<sup>25</sup>, signé par un expert, rappelle brièvement les mesures de minimisation décidées par l'EMA et l'ANSM et situe la place d'ESMYA dans la stratégie thérapeutique des fibromes en fonction des restrictions d'indications :

- les seules indications du traitement préopératoire par Esmya seront la correction d'une anémie ou la nécessité d'une réduction de volume afin de faciliter l'acte opératoire.
- les patientes en âge de procréer, non éligibles à la chirurgie, sont représentées par les patientes qui ne souhaitent pas être opérées, même si on leur propose un acte opératoire pour prendre en charge leurs symptômes, celles présentant un risque anesthésiste marqué par un score ASA à partir de 3, les patientes déjà opérées d'une première myomectomie par voie abdominale pour éviter les risques d'une ré-intervention et les patientes présentant une obésité morbide (BMI >35). Le souhait de maintenir des possibilités de procréation, quel que soit l'âge de la patiente, est une indication très importante à prendre en compte pour éviter ou limiter la chirurgie au bénéfice d'un traitement séquentiel par Esmya. Cette stratégie permettra d'éviter le risque de synéchies, que la chirurgie soit réalisée par hystéroscopie ou toute autre voie d'abord. Le risque d'adhérences abdominales peut transformer une pathologie rarement responsable d'infertilité (moins de 5 % des cas) en une réelle infertilité tubo-ovarienne et porter ainsi préjudice au projet de procréation.

<sup>25</sup> ESMYA, leçon d'une crise après l'évaluation des Autorités européennes Guide du bon usage dans la stratégie de prise en charge des fibromes symptomatiques - 28 juin 2018 - Pr Hervé FERNANDEZ Chef de Service de Gynécologie Obstétrique CHU Bicêtre - 94270 Le Kremlin Bicêtre  
<http://www.cngof.fr/actualites/597-esmya-fernandez>



- parmi les patientes initialement éligibles à la chirurgie, celles ayant une réponse favorable au traitement avec disparition des symptômes, pourraient ne pas être opérées d'emblée et bénéficier d'une simple surveillance clinique sans nécessité d'un traitement séquentiel systématique.

Il est à noter que la recommandation du CNGOF<sup>11</sup> précisait la place de l'embolisation des artères utérines par rapport à la chirurgie :

- l'embolisation des artères utérines étant un traitement efficace et à faible morbidité, elle est une option thérapeutique pour les myomes symptomatiques chez la femme sans désir de grossesse (grade A)
- Les patientes doivent être informées que l'embolisation des artères utérines est une alternative à l'hystérectomie par voie laparotomique pour le traitement du ou des myomes symptomatiques en l'absence de désir de grossesse (grade A)
- En l'absence d'étude comparant l'embolisation des artères utérines à l'hystérectomie par voie vaginale ou coelioscopique, il ne peut être donné de recommandation. Il est souhaitable d'informer la patiente de cette option dans tous les cas où une hystérectomie sera proposée par voie vaginale ou coelioscopique
- Il est nécessaire d'informer la patiente que l'embolisation des artères utérines est une alternative à la myomectomie (par coelioscopie ou par laparotomie) pour le traitement du myome symptomatique non sous-muqueux (type 0 ou 1) chez la femme qui n'a plus de désir de grossesse (grade A).
- L'embolisation des artères utérines n'est pas le traitement de première intention chez les patientes ayant un désir de grossesse (grade C). Les patientes doivent être informées des risques en cas de souhait de grossesse après embolisation (grade A).

### **Place d'ESMYA dans la stratégie thérapeutique**

**Prenant en compte :**

- les événements indésirables hépatiques, rares mais graves, pouvant survenir dès la première séquence de 3 mois de traitement par ESMYA, et :
- dans son indication en préopératoire, l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, la leuproréline, vis-à-vis duquel ESMYA n'a pas démontré de supériorité sur le plan de l'efficacité (étude de non infériorité) et pour lequel il n'a pas été signalé de problèmes de tolérance graves de l'ordre de ceux signalés sous ESMYA,
- dans le traitement séquentiel, l'absence de donnée comparative d'efficacité avec les médicaments indiqués dans la prise en charge des hémorragies fonctionnelles et/ou ménorragies des fibromes (notamment les progestatifs), pour lesquels il n'a pas été signalé de problèmes graves de tolérance de l'ordre de ceux signalés sous traitement avec ESMYA,
- l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance à la dose de l'AMM (5 mg/j) au-delà de 4 séquences de 3 mois de traitement, et notamment des incertitudes à long terme sur la tolérance endométriale, en raison des modifications histologiques constatées lors des études cliniques,

la Commission considère qu'il existe une perte de chance potentielle pour les patientes de recevoir ESMYA au regard des alternatives disponibles. En conséquence, ESMYA n'a plus de place, en traitement préopératoire ou en traitement séquentiel, dans la stratégie thérapeutique des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. (<http://lecrat.fr/>).

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 08.1 Service Médical Rendu

#### 8.1.1 L'ulipristal acétate est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer

► Les fibromes utérins sont fréquents et responsables de ménorragies, de douleurs pelviennes, touchant aussi des femmes jeunes, en âge de procréer et représentent la première cause d'hystérectomie en France. Les fibromes sont responsables d'une morbidité importante et d'une altération de la qualité de vie.

► La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ESMYA 5 mg est insuffisant au regard des alternatives disponibles (leuproréline), dans un contexte où ESMYA expose à un risque rare mais grave d'atteintes hépatiques. La Commission rappelle que 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.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (agonistes de la GnRH).

► ESMYA n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe dédié).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la morbidité importante et l'altération de la qualité de vie dont les fibromes sont responsables,
- leur prévalence,
- le besoin médical partiellement couvert par les analogues de la GnRH,
- l'absence de réponse au besoin de santé partiellement couvert identifié, l'impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'étant à ce jour, pas démontré, compte tenu des nouvelles données de tolérance et des modifications de l'AMM,

un impact négatif de ESMYA 5 mg sur la santé publique ne peut pas être exclu.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA 5 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »**

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer » et aux posologies de l'AMM.**

#### 8.1.2 L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie

► Les fibromes utérins sont fréquents et responsables de ménorragies, de douleurs pelviennes, touchant aussi des femmes jeunes, en âge de procréer et représentent la première

cause d'hystérectomie en France. Les fibromes sont responsables d'une morbidité importante et d'une altération de la qualité de vie.

► La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ESMYA 5 mg est insuffisant au regard des alternatives disponibles considérant le risque rare mais grave d'atteintes hépatiques. La Commission rappelle que 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.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► ESMYA n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe dédié).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la morbidité importante et l'altération de la qualité de vie dont les fibromes sont responsables,
- leur prévalence,
- le besoin médical partiellement couvert notamment par les progestatifs,
- l'absence de réponse au besoin de santé partiellement couvert identifié, l'impact sur la morbi-mortalité sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'étant à ce jour, pas démontré, compte tenu des nouvelles données de tolérance et des modifications de l'AMM

Un impact négatif de ESMYA 5 mg sur la santé publique ne peut pas être exclu

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ESMYA 5 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie. »**

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie. » et aux posologies de l'AMM.

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- à la présentation en boîte de 30 comprimés

Tableau comparatif des RCP – seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

Ancien RCP	Nouveau RCP- mis à jour : 08/08/2018
<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b> L'ulipristal acétate est indiqué <b>dans le</b> traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.</p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><u>Posologie</u> Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg <b>par voie orale</b>, une fois par jour, pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun.</p> <p>Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le premier cycle de traitement doit débuter au cours de la première semaine de menstruation.</li> <li>- Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.</li> </ul> <p>Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.</p> <p>Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiels successifs.</p> <p>En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel.</p> <p><b><u>Population particulière</u></b> <i>Insuffisance rénale</i></p>	<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b> L'ulipristal acétate est indiqué <b>pour une seule cure de</b> traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer <b>qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.</b></p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> <b>Le traitement par Esmya doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.</b></p> <p><u>Posologie</u> Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg, une fois par jour, pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun. <b>Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas.</b></p> <p>Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le premier cycle de traitement doit débuter au cours de la première semaine de menstruation.</li> <li>- Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.</li> </ul> <p>Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.</p> <p>Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiel successifs.</p> <p>En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel.</p> <p><b><u>Population particulière</u></b> <i>Insuffisance rénale</i></p>

[...]

#### **Insuffisance hépatique**

~~Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).~~

*Population pédiatrique*

[...]

Mode d'administration

Le comprimé **peut être pris au cours ou en dehors des repas.**

#### **4.3 Contre-indications**

[...]

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[...]

Contraception

[...]

Changements endométriaux

[...]

Profil des saignements

[...]

Insuffisance rénale

[...]

#### **Insuffisance hépatique**

~~Il n'existe pas d'expérience clinique avec l'ulipristal acétate chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, une modification de l'élimination de l'ulipristal acétate est attendue, ce qui entraînerait une augmentation de l'exposition (voir rubrique 5.2). Cette augmentation de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère. L'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée (voir rubrique 4.2).~~

[...]

*Population pédiatrique*

[...]

Mode d'administration

**Voie orale.** Le comprimé **doit être avalé avec de l'eau.**

#### **4.3 Contre-indications**

[...]

**Troubles hépatiques sous-jacents.**

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[...]

Contraception

[...]

Changements endométriaux

[...]

Profil des saignements

[...]

Insuffisance rénale

[...]

#### **Lésions hépatiques**

Depuis la commercialisation, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés (voir rubrique 4.3).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement. Le traitement ne doit pas être mis en place si les transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] ou aspartate aminotransférase [ASAT]) sont supérieures à 2 × limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine > 2 × LSN).

Pendant le traitement, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés mensuellement au cours des deux premières cures de traitement. Pour les cures de traitement suivantes, la fonction hépatique doit être testée une fois avant chaque nouvelle cure de traitement et lorsque cliniquement indiqué. Si, pendant le traitement, une patiente présente des signes ou des symptômes compatibles avec une lésion hépatique (fatigue, asthénie, nausées, vomissements, douleur de l'hypochondre droit, anorexie, ictère), le traitement doit être arrêté et la patiente doit être examinée immédiatement et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés.

Les patientes qui présentent des taux de transaminases (ASAT ou ALAT) supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale au cours du traitement doivent interrompre la prise du médicament et être étroitement surveillées. En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués 2 à 4 semaines après l'interruption du traitement.

#### Traitements concomitants

[...]

#### Asthmatiques

[...]

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :

##### *Contraceptifs hormonaux*

[...]

##### *Inhibiteurs du CYP3A4*

[...]

##### *Inducteurs du CYP3A4*

[...]

##### *Médicaments affectant le pH gastrique*

[...]

#### Effets possibles de l'ulipristal acétate sur d'autres médicaments :

##### *Contraceptifs hormonaux*

[...]

##### *Substrats de la PgP*

[...]

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les femmes

[...]

#### Grossesse

[...]

#### Allaitement

[...].

#### Fécondité

[...]

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

[...]

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

[...]

Parmi ces 1053 femmes, la sécurité des cycles de traitement séquentiel répétés

#### Traitements concomitants

[...]

#### Asthmatiques

[...]

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :

##### *Contraceptifs hormonaux*

[...]

##### *Inhibiteurs du CYP3A4*

[...]

##### *Inducteurs du CYP3A4*

[...]

##### *Médicaments affectant le pH gastrique*

[...]

#### Effets possibles de l'ulipristal acétate sur d'autres médicaments :

##### *Contraceptifs hormonaux*

[...]

##### *Substrats de la PgP*

[...]

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les femmes

[...]

#### Grossesse

[...]

#### Allaitement

[...]

#### Fécondité

[...].

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

[...]

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

[...]

Parmi ces 1053 femmes, la sécurité des cycles de traitement séquentiel répétés

(chacun limité à une durée de 3 mois) a été évaluée chez 551 femmes souffrant de fibromes utérins traités avec 5 ou 10 mg d'ulipristal acétate dans études de phase III (y compris 457 femmes exposées à quatre cycles de traitement séquentiel) et a démontré un profil de sécurité comparable à celui observé pendant un seul cycle de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables au cours du premier cycle de traitement			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques			Anxiété Troubles émotionnels	
Affections du système nerveux		Céphalées*	Sensations vertigineuses	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Bouche sèche Constipation	Dyspepsie Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Alopécie** Peau sèche Hyperhidrose	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculosquelettiques	Douleurs dorsales	
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire	
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Bouffées de chaleur* Douleurs pelviennes Kyste ovarien* Sensibilité/douleur des seins	Hémorragies utérines* Métrorragies Écoulements génitaux Gêne au niveau des seins	Kyste ovarien rompu Gonflement des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Œdème Asthénie	
Investigations		Prise de poids	Augmentation du cholestérol sanguin Augmentation des triglycérides sanguins	

\* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

\*\* Le terme « perte de cheveux légère » a été codé en « alopécie »

(chacun limité à une durée de 3 mois) a été évaluée chez 551 femmes souffrant de fibromes utérins traités avec 5 ou 10 mg d'ulipristal acétate dans études de phase III (y compris 446 femmes exposées à quatre cycles de traitement séquentiel parmi lesquelles 53 ont été exposées à huit cycles de traitement séquentiels) et a démontré un profil de sécurité comparable à celui observé pendant un seul cycle de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables au cours du premier cycle de traitement				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament*		
Affections psychiatriques			Anxiété Troubles émotionnels		
Affections du système nerveux		Céphalées*	Sensations vertigineuses		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Epistaxis	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Bouche sèche Constipation	Dyspepsie Flatulences	
Affections hépatobiliaires					Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Alopécie** Peau sèche Hyperhidrose		Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculo-squelettiques	Douleurs dorsales		
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Bouffées de chaleur* Douleurs pelviennes Kyste ovarien* Sensibilité/douleur des seins	Hémorragies utérines* Métrorragies Écoulements génitaux Gêne au niveau des seins	Kyste ovarien rompu Gonflement des seins	
Troubles généraux et		Fatigue	Œdème Asthénie		

anomalies au site d'administration					
Investigations		Prise de poids	Augmentation du cholestérol sanguin Augmentation des triglycérides sanguins		

\* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »  
 \*\* Le terme « perte de cheveux légère » a été codé en « alopecie »

[...].  
Description d'effets indésirables sélectionnés  
*Épaississement de l'endomètre*  
 [...]  
*Bouffées de chaleur*  
 [...]

*Céphalées*  
 [...]  
*Hémorragie utérine*  
 [...]  
Déclaration des effets indésirables suspectés

[...]  
**4.9 Surdosage**  
 [...]

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**  
**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**  
 [...]

Endomètre  
~~L'ulipristal acétate exerce un effet direct sur l'endomètre.~~ Lorsque l'administration quotidienne d'une dose de 5 mg débute au cours d'un cycle menstruel, la plupart des sujets (y compris les patientes souffrant d'un myome) mèneront à terme leur première menstruation mais n'auront plus de règles

[...].  
Description d'effets indésirables sélectionnés  
*Épaississement de l'endomètre*  
 [...]  
*Bouffées de chaleur*  
 [...]

*Hypersensibilité au médicament*  
 Des symptômes d'hypersensibilité au médicament, notamment œdème généralisé, prurit, éruption cutanée, gonflement du visage ou urticaire, ont été rapportés chez 0,4 % des patients au cours des études de phase III.

*Céphalées*  
 [...].  
*Hémorragie utérine*  
 [...]  
Déclaration des effets indésirables suspectés

[...]  
**4.9 Surdosage**  
 [...]

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**  
**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**  
 [...]

Mécanisme d'action  
 L'ulipristal acétate exerce un effet direct sur l'endomètre.  
 L'ulipristal acétate exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur taille par le biais de l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose.

Effets pharmacodynamiques  
Endomètre  
 Lorsque l'administration quotidienne d'une dose de 5 mg débute au cours d'un cycle menstruel, la plupart des sujets (y compris les patientes souffrant d'un myome) mèneront à terme leur première menstruation mais n'auront plus de règles jusqu'à l'arrêt du traitement. Quand le traitement par ulipristal acétate est



jusqu'à l'arrêt du traitement. Quand le traitement par ulipristal acétate est arrêté, les cycles menstruels ré-apparaissent généralement dans les 4 semaines.

[...]

### **Fibromes**

~~L'ulipristal acétate exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur taille par le biais de l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose.~~

### Hypophyse

[...]

### Efficacité et sécurité clinique

#### Utilisation pré-opératoire :

[...]

Dans toutes les études de Phase III y compris les études de traitement répété séquentiel, 7 cas d'hyperplasie ont été observés au total sur 789 patientes ayant des biopsies évaluables (0,89 %). La vaste majorité est revenue spontanément à un endomètre normal après le retour des règles pendant les périodes sans traitement. L'incidence des hyperplasies n'a pas été augmentée avec des cycles répétés de traitement.

La fréquence observée est en ligne avec les groupes contrôle ainsi que la prévalence rapportée dans la littérature pour les femmes pré-ménopausées symptomatiques de cette tranche d'âge (moyenne de 40 ans).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esmya dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

[...]

### Distribution

[...]

### Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. En raison du métabolisme par le CYP, une modification de l'élimination de l'ulipristal acétate en cas d'insuffisance hépatique est attendue, entraînant une exposition plus importante (voir rubriques 4.2 et 4.4).

arrêté, les cycles menstruels ré-apparaissent généralement dans les 4 semaines.

[...]

### Hypophyse

[...]

### Efficacité et sécurité clinique

#### Utilisation pré-opératoire :

[...]

Dans toutes les études de Phase III y compris les études de traitements **s** répétés séquentiels, 7 cas d'hyperplasie ont été observés au total sur 789 patientes ayant des biopsies évaluables (0,89 %). La vaste majorité est revenue spontanément à un endomètre normal après le retour des règles pendant les périodes sans traitement. L'incidence des hyperplasies n'a pas été augmentée avec des cycles répétés de traitement, **en tenant compte des données de 340 femmes ayant reçu jusqu'à quatre cycles d'acétate d'ulipristal 5 ou 10 mg et les données limitées relatives à 43 femmes ayant reçu jusqu'à huit cycles d'acétate d'ulipristal 10 mg.** La fréquence observée est en ligne avec les groupes contrôle ainsi que la prévalence rapportée dans la littérature pour les femmes pré-ménopausées symptomatiques de cette tranche d'âge (moyenne de 40 ans).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esmya dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

[...]

### Distribution

[...]

### Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. En raison du métabolisme par le CYP, une modification de l'élimination de l'ulipristal acétate en cas d'insuffisance hépatique est attendue, entraînant une exposition plus importante. **Esmya est contre-indiqué chez les patientes présentant des troubles hépatiques** (voir rubriques 4.3 et 4.4).

<b>5.3 Données de sécurité préclinique</b> [...]	<b>5.3 Données de sécurité préclinique</b> [...]
<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b> Date de première autorisation : 23 février 2012	<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b> Date de première autorisation : 23 février 2012 Date du dernier renouvellement : 14 novembre 2016

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

[.....]

### • Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant de commercialiser le médicament dans chacun des états-membres, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra convenir du contenu et du format du matériel d'éducation avec les autorités nationales compétentes.

Le titulaire de l'AMM s'assurera que, lors de la commercialisation et ultérieurement, tous les prescripteurs d'Esmya et les pathologistes qui examinent les prélèvements de patientes traitées par Esmya, ainsi que les patientes traitées par Esmya, ont bien reçu le matériel d'éducation.

Le matériel d'éducation comprendra ce qui suit :

- Le matériel d'éducation pour les prescripteurs (gynécologues), qui contient :
  - Lettre d'accompagnement
  - RCP
  - Guide du médecin relatif à la prescription d'Esmya
- Le matériel d'éducation pour les pathologistes, qui contient :
  - Guide du pathologiste
  - Clé USB ou un CD ROM avec des images de spécimens numériques (bibliothèque numérique avec des images à hautes résolution).
  - RCP
- Matériel d'éducation pour les patientes, qui contient :
  - Carte patiente

Le matériel d'éducation contiendra les éléments clés suivants :

#### Le guide du médecin relatif à la prescription

- les recommandations détaillées pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre.
- le rappel de l'effet de l'ulipristal acétate sur l'endomètre.
- le besoin d'informer le pathologiste que les patientes ont été traitées par Esmya si des échantillons de biopsie/chirurgicaux doivent être expédiés pour analyse.
- les indications.
- la posologie : un comprimé de 5 mg une fois par jour pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun. Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent : le premier cycle de traitement doit débuter au cours de la première menstruation, les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent. Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.
- les contre-indications en cas de grossesse et d'allaitement, de saignements génitaux d'une étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins et de cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein, ainsi qu'en cas de troubles hépatiques connus ou sous-jacents.
- absence de données de sécurité sur l'endomètre pour un traitement en continu d'une durée supérieure à 3 mois.
- le besoin d'investiguer, conformément aux pratiques cliniques habituelles, la persistance de l'épaississement de l'endomètre suite à l'arrêt du traitement et le retour des règles afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes.
- Recommandation d'une surveillance régulière de l'endomètre en cas de cycles de traitement séquentiel répétés. Ceci inclut une échographie annuelle qui doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles. Si un épaississement de l'endomètre est observé qui persisterait après le retour des règles pendant une période sans traitement, ou au-delà des 3 mois suivant la fin des cycles de traitement et/ou si une modification du profil de saignements est observée (voir « profil des saignements »), un examen de l'endomètre comprenant une biopsie de l'endomètre doit être réalisé afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, telles que des pathologies malignes de l'endomètre.

- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant toute initiation de traitement, et avant chaque nouvelle cure de traitement.
- Les patientes présentant les valeurs d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)  $> 2 \times$  limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine  $> 2 \times$  LSN) ne doivent pas être traitées.
- La fonction hépatique doit être contrôlée une fois par mois au cours des deux premières cures de traitement, et lorsque cliniquement indiqué.
- Le traitement doit être interrompu si la patiente présente des valeurs d'ALAT ou d'ASAT  $> 3 \times$  LSN.
- Si, au cours du traitement, une patiente montre des signes ou des symptômes compatibles avec une lésion hépatique, le traitement doit être interrompu, et celle-ci doit immédiatement faire l'objet d'investigations, avec notamment la réalisation de tests de la fonction hépatique.
- En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés dans les deux à quatre semaines après l'interruption du traitement.

#### Le matériel d'éducation pour les pathologistes

- effets principaux d'Esmya sur l'endomètre, liés à la modulation du récepteur de la progestérone (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)) et comment ceux-ci diffèrent de ceux induits par les estrogènes non opposés
- le diagnostic différentiel entre les PAEC, ceux induits par les estrogènes non opposés et l'hyperplasie endométriale.

#### La Carte patiente

- informe les patientes sur les effets indésirables éventuels affectant le foie qui pourraient être causés par l'utilisation d'Esmya.
- informe les patientes de la nécessité d'avertir leur médecin en cas de problèmes hépatiques quels qu'ils soient.
- informe les patientes de ne pas prendre Esmya en cas de problèmes hépatiques.
- informe les patientes sur la nécessité de surveiller la fonction hépatique avant le début de chaque cure de traitement, une fois par mois au cours du traitement et quelques semaines après l'arrêt du traitement.
- informe les patientes des signes et des symptômes de lésions hépatiques éventuelles, afin qu'elles aient connaissance des situations dans lesquelles elles doivent interrompre le traitement et contacter un médecin dans les meilleurs délais.