

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Esmya® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Esmya® (RMA version 04/2021)



ESMYA® (ulipristal acétate) : Guide pour les médecins prescripteurs



Esmya est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Une méthode non hormonale de contraception est recommandée pendant le traitement avec Esmya®.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire Esmya®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

CONTENU

1	INTRODUCTION.....	4
2	INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT L'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUE ET LE DOSAGE D'ESMYA®.....	4
3	LA SURVENUE D'UN ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE ET DE CHANGEMENTS HISTOLOGIQUES SPÉCIFIQUES DE L'ENDOMÈTRE (PAEC)	5
3.1	Effet d'Esmya® sur l'endomètre et recommandations importantes.....	5
3.1.1	Manifestations histologiques ou PAEC	5
3.1.2	Épaisseur de l'endomètre	6
4	SCHÉMA POUR LA GESTION DE L'ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE.....	7
4.1	Si l'épaisseur de l'endomètre est > 16 mm durant le traitement par Esmya® :.....	7
4.2	Si l'endomètre présente une épaisseur > 16 mm à la fin du traitement par Esmya® :.....	7
5	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	7
6	LA SURVENUE DE LÉSIONS HÉPATIQUES	8

1 INTRODUCTION

Esmya® (ulipristal acétate) est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.

L'ulipristal acétate appartient à la classe des modulateurs des récepteurs de la progestérone (PRMs), également connus en tant que modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs), et exerce une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre et des modifications histologiques réversibles peuvent se produire.

Ce guide vise à :

- vous communiquer les informations importantes dont vous devez avoir connaissance à propos du traitement avec Esmya®
- décrire les changements susmentionnés
- fournir un schéma pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre dans la pratique clinique
- procurer un relevé détaillé du contrôle de la fonction hépatique

2 INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT L'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUE ET LE DOSAGE D'ESMYA®

Esmya® (ulipristal acétate) est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.

Le traitement consiste en la prise d'un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant des cycles de traitement qui peuvent durer chacun jusqu'à trois mois. Un traitement ne peut être débuté que si la patiente a ses règles : le premier cycle de traitement doit avoir lieu pendant la première semaine des règles. Les cycles de traitement suivants doivent débiter au plus tôt pendant la première semaine des deuxièmes règles après la fin du premier cycle de traitement. Le médecin responsable du traitement doit expliquer la nécessité de périodes sans traitement. Les traitements séquentiels répétés ont été étudiés jusqu'à maximum 4 cycles séquentiels, et des données de sécurité limitée ont été examinées pour 8 cycles séquentiels au total.



Remarque importante :

Chaque cycle de traitement ne doit pas excéder 3 mois puisque le risque sur l'endomètre est inconnu pour un traitement prolongé sans interruption.



L'utilisation d'Esmya® est contre-indiquée pendant la grossesse. Grossesse et allaitement doivent dès lors être exclus avant de prescrire Esmya®.

Esmya est aussi contre-indiqué en cas de :

- **Cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein.**
- **Hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins**
- **Troubles hépatiques sous-jacents.**

3 LA SURVENUE D'UN ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE ET DE CHANGEMENTS HISTOLOGIQUES SPÉCIFIQUES DE L'ENDOMÈTRE (PAEC)

Esmya® (ulipristal acétate) appartient à la classe des modulateurs des récepteurs de la progestérone (PRMs), également connus en tant que modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs), qui exercent une activité agoniste/antagoniste en fonction du tissu cible et de la présence ou de l'absence de progestérone¹.

Esmya® exerce un effet spécifique et direct sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire pendant le traitement avec Esmya®. Des changements au niveau de l'histologie de l'endomètre peuvent, en outre, être observés chez les patientes traitées par Esmya®. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements histologiques sont désignés comme « Changements endométriaux associés au modulateur du récepteur de la progestérone » ou PAEC (Progesterone Associated Endometrial Changes).

Pour les informations complètes, voir les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP ci-joint et la description détaillée reprise dans ce guide.

3.1 Effet d'Esmya® sur l'endomètre et recommandations importantes

3.1.1 Manifestations histologiques ou PAEC

Les changements histologiques PAEC se manifestent par un épithélium inactif et faiblement prolifératif, associé à une asymétrie stromale et à une croissance épithéliale résultant en des glandes kystiques dilatées et proéminentes, avec des effets combinés œstrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium. Ce type histologique a été observé chez environ 60 % des patientes traitées par Esmya® pendant 3 mois. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie endométriale²³.

¹ Chabbert-Buffet N., Mesuri G., Bouchard P., Spitz I.M. (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Human Reproduction Update 11; 293-307.

² Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et coll. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Mod Pathol 2008;21:591-8.

³ Olga B. Ioffe, Richard J. Zaino en George L. Mutter et coll. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. Modern Pathology (2009) 22, 450–459.

⁴ Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial Morphology After Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator, Ulipristal Acetate. Int J Gynecol Pathol 2012;31(6):556-69.

En cas d'hyperplasie (sans atypie), un contrôle conformément à la pratique clinique usuelle (par exemple, contrôle de suivi après 3 mois) est recommandé. En cas d'hyperplasie atypique, l'examen et le traitement seront effectués conformément à la pratique clinique usuelle.

Selon Williams *et al.*, les caractéristiques principales permettant de différencier les PAEC [*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes* (changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs de la progestérone)] d'un endomètre prolifératif sont : (a) faible activité mitotique ; (b) rupture des vacuoles sous-nucléaires ; (c) apoptose ; et (d) absence de dégradation stromale et de regroupement glandulaire. Il a été rapporté qu'après l'arrêt du traitement par ulipristal acétate, ces modifications disparaissent avec le retour des règles⁴.



Lorsque vous envoyez des échantillons d'une hystérectomie ou de biopsie endométriale pour une évaluation histologique, il est important d'informer le pathologiste que la patiente a été traitée par Esmya®.

3.1.2 Épaisseur de l'endomètre

Chez les femmes préménopausées, l'épaisseur de l'endomètre varie au cours du cycle menstruel. Le contrôle de l'épaisseur de l'endomètre dans des études de phase III a mis en évidence qu'environ 3 à 5 % des patientes présentaient un endomètre d'une épaisseur supérieure à 16 mm lors de l'examen. Une épaisseur d'endomètre > 16 mm a été observée chez environ 10 à 15 % des patientes traitées avec Esmya® depuis 3 mois. Cet épaississement est asymptomatique et disparaît avec l'arrêt du traitement et le retour des règles.

Tableau 1 Épaisseur de l'endomètre > 16 mm (données extraites de deux études de phase III, PEARL I et II)

	PEARL I		PEARL II	
	Placebo	Esmya® 5 mg	Esmya® 5 mg	Agonistes de la gonadolibérine GnRH
Contrôle	0	1,1 %	5,2 %	4,0 %
Semaine 13 (fin du traitement)	2,1 %	10,5 %	11,3 %	1,0 %
Semaine 17*	/	/	5,2 %	5,1 %
Semaine 26*	0	5,0 %	4,1 %	4,1 %
Semaine 38*	3,3 %	3,3 %	5,5 %	4,1 %

* Les données des semaines 17, 26 et 38 ne concernent que des participantes n'ayant pas subi d'hystérectomie ou d'ablation de l'endomètre

Des symptômes PAEC ont été observés chez 90 % des patientes de l'étude (Esmya® 5 mg) présentant un endomètre d'une épaisseur > 16 mm lors de la semaine 13 (fin du traitement).



Étant donné que l'épaississement de l'endomètre provoqué par Esmya® disparaît après l'arrêt du traitement et le retour des règles, ou dans les 3 mois qui suivent l'arrêt des cycles de traitement, il n'est pas nécessaire de procéder à des examens à moins que cet effet ne persiste plus longtemps. En cas de traitements séquentiels répétés, un contrôle périodique de l'endomètre est recommandé. On réalisera notamment une échographie annuelle pendant la période sans traitement après le retour des règles. Si l'on constate un épaississement de l'endomètre, persistant après le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou si 3 mois se sont écoulés après la fin des cycles de traitement, et/ou si l'on constate une modification du profil des saignements, des examens seront effectués, comprenant une biopsie endométriale, pour exclure une affection sous-jacente, notamment un cancer de l'endomètre.

4 SCHEMA POUR LA GESTION DE L'ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE

Il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation régulière de l'épaisseur de l'endomètre chez les patientes traitées par Esmya® étant donné que cet épaississement disparaît avec l'arrêt du traitement et le retour des règles et qu'il n'est pas associé à d'éventuels problèmes cliniques.

Au cas où une échographie est réalisée pendant ou après le traitement par Esmya® (par ex. pour évaluer le volume du fibrome), il est alors recommandé de suivre le schéma de gestion suivant :

4.1 Si l'épaisseur de l'endomètre est > 16 mm durant le traitement par Esmya® :

Il n'y a pas de raison d'arrêter le traitement avec Esmya® lorsqu'une épaisseur d'endomètre > 16 mm est mesurée, et le traitement peut être poursuivi pendant une durée maximum de 3 mois (par cycle de traitement).

4.2 Si l'endomètre présente une épaisseur > 16 mm à la fin du traitement par Esmya® :

Si une patiente présente un endomètre d'une épaisseur > 16 mm à la fin du traitement, ce phénomène est vraisemblablement lié aux PAEC. Aucune mesure immédiate n'est requise, car cet épaississement disparaît après l'arrêt du traitement et avec le retour des règles. **Si l'épaisseur de l'endomètre reste supérieure à 16 mm après l'arrêt du traitement par Esmya® et le retour des règles, une investigation de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes préménopausées, selon les pratiques cliniques habituelles, doit être réalisée afin d'exclure des pathologies sous-jacentes.**

5 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Bien que la prévalence d'une simple hyperplasie fonctionnelle dans la population prise en compte pour le traitement avec l'ulipristal acétate soit faible, elle n'est pas à négliger. La prévalence d'une hyperplasie endométriale est évaluée de 4,3 % à 6,7 % chez les femmes de

17 à 50 ans présentant des saignements utérins anormaux⁴⁵. Dans ces publications, une hyperplasie simple a été observée chez 2,0 % à 2,3 %, une hyperplasie complexe chez 2,3 % à 2,9 % et une hyperplasie atypique chez 0,03 % à 1,3 % des sujets.

Il existe des critères bien définis pour différencier les PAEC, l'hyperplasie et l'adénocarcinome :

- En cas d'hyperplasie, les glandes dilatées sur la paroi interne de l'épithélium sont disposées en couches et présentent une épaisseur supérieure à la normale, souvent avec effets mitotiques, et leur aspect est identique à celui observé lors de la phase de prolifération moyenne à tardive.
- En cas de PAEC, les glandes sont également dilatées, mais elles présentent sur la surface interne un épithélium inactif, plus fin que dans la phase de prolifération normale, et présentant souvent un aspect aplati et atrophié.
- En cas d'adénocarcinome de l'endomètre, l'aspect histologique est fortement différent de celui des PAEC. Les glandes malignes sont dilatées et peuvent se chevaucher sans troubles stromatiques. L'architecture glandulaire est complexe, présentant souvent un aspect tubulaire, mais une dilatation des glandes est rarement observée. Un agrandissement des cellules épithéliales laisse apparaître de fréquentes manifestations mitotiques atypiques et des noyaux arrondis avec agglomérats de chromatine ainsi que des nucléoles bien visibles.

Le Guide pour les Pathologistes, similaire à ce guide, informe les pathologistes des différences histologiques entre les PAEC, l'effet des œstrogènes non opposés et l'hyperplasie endométriale, afin de faciliter une évaluation histopathologique correcte de l'endomètre.

6 LA SURVENUE DE LÉSIONS HÉPATIQUES

Depuis la commercialisation, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique, certaines nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés.

Afin de garantir la sécurité des patientes, une affection hépatique sous-jacente est une contre-indication à l'administration d'Esmya®. 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 $2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine $> 2 \times$ LSN).

⁵ Farquhar C. M., Lethaby A., Sowter M., Verry J., Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3):525-529.

⁶ Lasmar R. B., Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *American Society of Reproductive Medicine*, 2008; 1803-1807. Vol. 89.

Pendant le traitement, des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées mensuellement au cours des 2 premiers cycles de traitement. Pour les cycles de traitement suivants, la fonction hépatique doit être analysée une fois avant chaque nouveau cycle et lorsque cela est 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, la patiente doit être examinée immédiatement, et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.

Les patientes qui présentent des taux de transaminases (ASAT ou ALAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale doivent arrêter le traitement ou être étroitement surveillées.

En outre, des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées 2 à 4 semaines après la fin de chaque cycle de traitement.

RÉSUMÉ

- L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.
- Le traitement consiste en la prise d'un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant des cycles de traitement qui peuvent durer chacun jusqu'à trois mois. Un traitement ne peut être débuté que si la patiente a ses règles : le premier cycle de traitement doit avoir lieu pendant la première semaine des règles. Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt pendant la première semaine des deuxièmes règles après la fin du premier cycle de traitement. Le médecin responsable du traitement doit expliquer la nécessité de périodes sans traitement. Les traitements séquentiels répétés ont été étudiés pour maximum 4 cycles de traitement interrompus.
- Grossesse et allaitement doivent être exclus avant de prescrire Esmya®.
- L'utilisation d'Esmya® est contre-indiquée en cas d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, pendant la grossesse et l'allaitement, en cas d'une hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins, en cas de cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein ou en cas de troubles hépatiques sous-jacents.
- Les patientes doivent être informées du fait que le traitement par Esmya® entraîne généralement une diminution significative des saignements menstruels, ou une aménorrhée dans les 10 premiers jours du traitement. Si les saignements excessifs persistent, les patientes doivent en informer leur médecin. Si pendant le traitement séquentiel répété, après la diminution initiale des saignements ou l'aménorrhée, un profil de saignements modifié, continu ou inattendu survient, comme des saignements intermenstruels, des examens seront effectués, comprenant une biopsie endométriale, pour exclure une affection sous-jacente, notamment un cancer de l'endomètre.
- Les règles réapparaissent généralement dans les 4 semaines qui suivent la fin du traitement.
- Esmya® peut causer un épaissement temporaire de l'endomètre.
- Un cycle de traitement par Esmya® peut être poursuivi pendant une durée totale de 3 mois.
- L'épaississement de l'endomètre disparaît habituellement avec le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou dans les 3 mois qui suivent l'arrêt des cycles de traitement. En cas de traitements séquentiels répétés, un contrôle périodique de l'endomètre est recommandé. On réalisera notamment une échographie annuelle pendant la période sans traitement après le retour des règles. Si l'on constate un épaissement de l'endomètre, persistant après le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou si 3 mois se sont écoulés après la fin des cycles de traitement, et/ou si l'on constate une modification du profil des saignements, des examens seront effectués, comprenant une biopsie

endométriale, pour exclure une affection sous-jacente, notamment un cancer de l'endomètre.

- Esmya® provoque chez environ 60 % des patientes des changements endométriaux réversibles (également appelés changements endométriaux associés au PRM (PRM associated endometrial changes, PAEC)).
- Lorsque vous envoyez des échantillons d'une hystérectomie ou de biopsie endométriale pour une évaluation histologique, le pathologiste doit être informé du fait que la patiente a été traitée par Esmya® au préalable.
- Depuis la commercialisation, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique, certaines nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés.
- 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 $2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine $> 2 \times$ LSN).
- Pendant le traitement, des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées mensuellement au cours des 2 premiers cycles de traitement. Pour les cycles de traitement suivants, la fonction hépatique doit être analysée une fois avant chaque nouveau cycle et lorsque cela est 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, la patiente doit être examinée immédiatement et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.
- Les patientes qui présentent des taux de transaminases (ASAT ou ALAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale doivent arrêter le traitement et être étroitement surveillées.
- En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués 2 à 4 semaines après la fin de chaque cycle de traitement.

Coordonnées de contact :

Medical Information Service Gedeon Richter/PregLem S.A. Route de Frontenex 41A, 1207 Genève, Switzerland Email: medinfo@richter.hu	Contact local : Gedeon Richter Benelux Noordkustlaan 16A, B5 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique E-mail : medinfo.lu@gedeonrichter.eu Tél : +32 2 7049330
---	---

Ce Guide pour les médecins prescripteurs et la Carte Patient peuvent être téléchargé via :
www.afmps.be ➔ Onglet « Informations pour les professionnels » ➔ Matériels RMA approuvés.

Des copies imprimées peuvent également être demandées par courrier électronique (medinfo.lu@gedeonrichter.eu) ou par téléphone au +32 2 704 93 33.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation d'Esmya® au

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>