



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Décembre 2013

Médicament	ulipristal (acétate d') (Fibristal) (comprimés de 5 mg)
Indication	Traitement des signes et symptômes de modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer admissible à la chirurgie. La durée du traitement est limitée à trois mois.
Demande d'inscription	Suivant l'indication
Fabricant(s)	Actavis Specialty Pharmaceuticals

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire clinique

Les fibromes, léiomyomes ou myomes utérins sont des tumeurs bénignes qui causent des saignements utérins excessifs ou irréguliers (avec ou sans anémie) et une pression ou une douleur pelvienne et qui peuvent réduire la fertilité, mais qui, chez de nombreuses femmes, peuvent être asymptomatiques¹. Les fibromes utérins, dont le risque augmente avec l'âge jusqu'à la ménopause, sont un des principaux motifs de consultation gynécologique et sont en tête des indications de l'hystérectomie¹. Des fibromes utérins seraient présents chez environ 35 millions de femmes en âge de procréer aux États-Unis et leur prévalence mondiale va de 20 à 77 %¹.

La prise en charge des fibromes utérins comprend la temporisation et des options médicales, interventionnelles et chirurgicales¹⁻³. L'hystérectomie est le traitement définitif des fibromes utérins, mais il y a d'autres interventions qui préservent l'utérus ou sont peu effractives, dont la myomectomie, l'embolisation artérielle utérine et l'ablation de l'endomètre^{1,4}. L'intervention chirurgicale est choisie en fonction de l'âge de la patiente et de son désir de préserver sa fertilité ou d'éviter l'hystérectomie^{1,3}.

Bien que la chirurgie soit le traitement de prédilection des fibromes utérins, on utilise divers médicaments pour le soulagement des symptômes pendant la période préopératoire^{1-3,5}, dont des traitements hormonaux (agonistes de la gonadolibérine [GnRH], contraceptifs hormonaux combinés, systèmes intra-utérins libérant un progestatif, progestatifs, danazol et inhibiteurs de l'aromatase) et non hormonaux (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et antifibrinolytiques [acide tranexamique])^{2,3,5}. Santé Canada n'a toutefois délivré d'avis de conformité (avec ou sans conditions) pour aucun de ces médicaments dans le traitement des fibromes utérins. Les agonistes de la GnRH sont les médicaments de prédilection en pratique clinique pour réduire la taille des fibromes et maîtriser ou endiguer les saignements, ce qui peut faire augmenter les taux d'hémoglobine^{1,6,7}, permettre d'effectuer une intervention chirurgicale moins invasive^{1,6} et réduire les pertes sanguines peropératoires⁷. Les agonistes de la GnRH sont toutefois associés à d'importants effets indésirables, soit surtout des symptômes liés à la ménopause et une réduction de la densité minérale osseuse, ce qui en limite l'utilisation prolongée¹.

L'acétate d'ulipristal (Fibrystal) est un médicament hormonal à prise orale indiqué pour le traitement des signes et symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie. Le fabricant en a demandé le remboursement pour cette indication. L'ulipristal exerce des effets antiprolifératifs qui maîtrisent les saignements utérins¹ et des effets apoptotiques qui réduisent la taille des fibromes⁵.

L'objectif du présent examen méthodique était d'évaluer les avantages et les effets néfastes de l'acétate d'ulipristal à 5 mg pour le traitement des signes et symptômes des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie.

Résultats et interprétation

Études retenues

Les données probantes sur lesquelles a porté le présent examen provenaient de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de phase III à double insu (PEARL I, n = 144; et PEARL II, n = 204) menés auprès de 348 femmes en âge de procréer présentant des signes ou symptômes modérés à graves de fibromes utérins et admissibles à la chirurgie. PEARL I était un essai contrôlé par placebo, tandis que PEARL II était un essai de non-infériorité à double placebo et contrôlé par une substance active, soit un agoniste de la GnRH (leuprolide). Les deux essais comportaient un groupe traité par 10 mg d'ulipristal, mais on n'en a pas tenu compte pour l'examen méthodique, car la dose de 10 mg n'est pas homologuée

par Santé Canada; l'examen ne porte que sur les résultats produits par la dose homologuée d'ulipristal, soit 5 mg. Les critères d'inclusion et d'exclusion des essais étaient en général comparables, sauf pour l'anémie, qui était un critère d'inclusion spécifique de l'essai PEARL I absent de l'essai PEARL II. Le critère d'évaluation primaire des deux essais était le pourcentage de patientes chez qui il y avait eu une réduction des saignements utérins, laquelle était définie comme un score PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) inférieur à 75 après 13 semaines; l'essai PEARL I comportait aussi un autre critère primaire d'évaluation de l'efficacité, soit le changement du volume total des fibromes de la sélection des participantes à la 13^e semaine. Les deux essais avaient une durée de 13 semaines, après quoi on abandonnait le traitement par le médicament à l'étude et l'intervention chirurgicale était effectuée, annulée ou remplacée par une autre intervention, à la discrétion du chercheur clinicien de chaque centre. Pour la période post-thérapeutique de jusqu'à six mois (soit jusqu'à la 38^e semaine), on ne disposait que de critères d'évaluation de l'efficacité exploratoires. Aucun centre nord-américain n'a participé aux essais. Malgré le nombre disproportionné de femmes noires qui sont porteuses de fibromes utérins, aucune Noire n'a participé à l'essai PEARL I en raison d'un échec du recrutement et moins de 10 % des sujets de l'essai PEARL II étaient des Noires. Une forte proportion des chirurgies prévues n'a pas eu lieu, mais les raisons de leur annulation n'ont pas été données.

Effacité

À la lumière des observations de patients reçues, on a établi la qualité de vie et la maîtrise des symptômes comme critères clés d'évaluation de l'efficacité du protocole de l'examen méthodique; il n'y a toutefois pas eu de différences statistiquement significatives entre les groupes pour ce qui est de ces critères au cours de ni l'un ni l'autre des essais, sauf pour ce qui est du score du questionnaire pour la mesure de l'inconfort causé par les fibromes utérins (Measurement of Discomfort Due to Uterine Fibroids Questionnaire) – questionnaire qui n'est pas encore validé –, qui a été meilleur chez les patientes traitées par l'ulipristal que chez celles du groupe placebo au cours de l'essai PEARL I. Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité des essais PEARL I et PEARL II était le pourcentage des patientes dont le score PBAC était inférieur à 75 – critère utilisé au cours des deux essais pour définir la réduction des saignements utérins – après 13 semaines. Au cours de l'essai PEARL I, une plus forte proportion des femmes traitées par l'ulipristal (91,5 %) que de celles du groupe placebo (18,8 %) avait obtenu un score PBAC inférieur à 75 après 13 semaines (différence : 72,7 %; intervalle de confiance [IC] de 95 % : 55,1 % à 83,2 %). Au cours de l'essai PEARL II, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les patientes traitées par l'ulipristal et celles traitées par le leuprolide quant à la proportion des patientes ayant obtenu un score PBAC inférieur à 75 après 13 semaines (90,3 % et 89,1 %, respectivement) selon l'analyse primaire (analyse conforme au protocole) (différence : 1,2 %; limite inférieure de l'IC de confiance de 95 % : -9,3 %) et selon l'analyse en intention de traiter (différence : 1,0 %; limite inférieure de l'IC de 95 % : -9,4 %). Selon la marge de non-infériorité précisée au préalable de -20 %, l'essai PEARL II a donc démontré la non-infériorité de l'ulipristal par rapport au leuprolide. Bien que l'échelle PBAC soit un instrument validé pour l'évaluation des pertes de sang utérines, sa corrélation avec les pertes de sang menstruelles est d'autant moins bonne que le volume des pertes est grand⁸. Comme on a déterminé que le degré de ménorragie chez les femmes inscrites aux essais était nettement supérieur selon le seuil de l'échelle PBAC pour la ménorragie (soit > 100), on ne sait pas dans quelle mesure les changements des scores PBAC, surtout pour ce qui est des scores plus élevés, sont en corrélation avec les changements des pertes sanguines, en particulier de ceux liés au traitement. Quoi qu'il en soit, les saignements étaient maîtrisés après 13 semaines (score PBAC < 75) chez au moins 90 % des patientes traitées par l'ulipristal au cours des deux essais. On ne sait pas non plus si l'ulipristal soutient la comparaison avec d'autres traitements hormonaux et non hormonaux, car on n'a repéré aucun autre essai comparatif dans la littérature.

Effets néfastes

Il n'y a pas eu de décès au cours des deux essais. Les événements indésirables (EI) ont globalement été plus courants au cours de l'essai PEARL II que de l'essai PEARL I. Au cours de l'essai PEARL I, les maux de tête (ulipristal : 4,2 %; placebo : 4,2 %) et la constipation (ulipristal : 4,2 %; placebo : 2,1 %) ont globalement été les EI les plus courants. Au cours de l'essai PEARL II, les bouffées de chaleur (25,8 % contre 65,3 %) et les maux de tête (25,8 % contre 28,7 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents, et ces deux événements ont été plus fréquents chez les patientes traitées par le leuprolide que chez celles traitées par l'ulipristal. Il faut souligner qu'au cours de l'essai, on n'a pas administré d'hormonothérapie substitutive aux patientes traitées par le leuprolide pour atténuer les effets de la carence en œstrogènes, tels que les bouffées de chaleur et la perte osseuse; selon un expert clinicien conseil, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada⁹ recommande l'hormonothérapie substitutive quand un agoniste de la GnRH est utilisé pour le traitement de l'endométriose, trouble qui accompagne souvent les fibromes utérins. Toutefois, selon la discussion avec l'expert clinicien ayant participé à l'examen, le traitement des fibromes utérins ne fait pas l'unanimité : la plupart des cliniciens sont susceptibles d'administrer un agoniste de la GnRH seul pendant un maximum de six mois. Par ailleurs, la différence entre l'essai PEARL I et l'essai PEARL II quant à la fréquence des bouffées de chaleur chez les patientes traitées par l'ulipristal est aussi remarquable : elle a été de moins de 3 % au cours de l'essai PEARL I, mais de 25,8 % au cours de l'essai PEARL II, malgré que l'ulipristal ne soit pas sensé causer les effets indésirables de la carence en œstrogènes observés avec les agonistes de la GnRH. Selon le fabricant, on n'avait pas parlé aux patientes ayant participé à l'essai PEARL I du risque de bouffées de chaleur associé au traitement, ce qui pourrait en partie expliquer pourquoi la fréquence des bouffées de chaleur chez les patientes traitées par l'ulipristal a été plus faible au cours de l'essai PEARL I que de l'essai PEARL II.

La fréquence des EI graves a globalement été faible et semblable dans le groupe traité par l'ulipristal et dans le groupe témoin au cours tant de l'essai PEARL I (2,1 % et 4,2 %, respectivement) que de l'essai PEARL II (5,2 % et 4,0 %, respectivement), sans forme évidente de concentration des événements. Il en fut de même pour l'abandon du traitement en raison des EI : il n'y a pas eu de cas d'abandon du traitement en raison des EI au cours de l'essai PEARL I, tandis qu'au cours de l'essai PEARL II, il y a eu un tel cas (1,0 %) dans le groupe traité par l'ulipristal et cinq (5,0 %) dans le groupe traité par le leuprolide. On avait précisé au préalable que la thromboembolie veineuse (TEV) et l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre étaient des événements néfastes importants aux fins de l'examen méthodique. Il n'y a pas eu de cas de TEV au cours des essais PEARL I et PEARL II. À la fin de la période de traitement de l'essai PEARL I (soit à la 13^e semaine)¹⁰, il n'y avait pas de cas d'hyperplasie ni de néoplasie maligne de l'endomètre, tandis qu'à la fin de la période de traitement de l'essai PEARL II (soit à la 13^e semaine)¹¹, il y avait un cas d'hyperplasie simple atypique. Selon les chercheurs, il n'y a pas eu de cas d'altérations malignes de l'endomètre chez les sujets des deux essais pendant les six mois suivant la fin du traitement (soit jusqu'à la 38^e semaine) et les altérations non physiologiques initiales de l'endomètre ont disparu chez la majorité des patientes après la fin du traitement^{10,11}.

Autres considérations

Selon la discussion avec l'expert clinicien ayant participé à l'examen, les indications hors AMM possibles de l'ulipristal sont comme suit.

Contraception d'urgence

L'ulipristal fait partie d'une classe de médicaments qui a été utilisée dans divers domaines thérapeutiques, dont la contraception d'urgence. Le médicament n'est toutefois pas indiqué pour la contraception d'urgence au Canada et, pour cette indication, la dose est six fois plus élevée (30 mg d'acétate d'ulipristal) que la dose quotidienne homologuée pour le traitement des fibromes utérins. Par conséquent, et comme il existe au Canada des solutions de rechange moins coûteuses et plus faciles à obtenir pour la contraception d'urgence, l'expert clinicien était d'avis que l'ulipristal était peu susceptible d'être utilisé comme contraceptif d'urgence.

Saignements menstruels abondants

L'ulipristal pourrait être utilisé pour la maîtrise des saignements menstruels abondants aigus, mais l'expert clinicien était d'avis que cela était aussi peu probable – au moins dans un proche avenir –, à moins que la pharmacovigilance confirme que les professionnels de la santé canadiens l'utilisent ainsi.

Conclusions

Au cours de deux ECR de phase III, l'ulipristal a réduit les saignements utérins chez une plus forte proportion des patientes que le placebo (essai PEARL I) et de façon semblable au leuprolide, agoniste de la GnRH (essai PEARL II). Selon la marge de non-infériorité précisée au préalable de –20 %, l'essai PEARL II a donc démontré la non-infériorité de l'ulipristal par rapport au leuprolide. Il n'y a pas eu de différences claires entre les groupes pour ce qui est de la qualité de vie ou de la maîtrise des symptômes non liés aux saignements menstruels au cours des 13 semaines de traitement des deux essais. Une forte proportion des chirurgies prévues n'a pas eu lieu après le traitement préopératoire par le médicament à l'étude, mais les raisons de leur annulation n'ont pas été données. Le traitement par l'ulipristal a semblé être généralement bien toléré, les cas d'abandon en raison des EI et les EI graves ayant été relativement peu nombreux. Au cours des deux essais, les maux de tête et les bouffées de chaleur ont été les EI les plus fréquents chez les patientes traitées par l'ulipristal, mais ni l'un ni l'autre de ces EI ni aucun autre EI n'a été plus fréquent chez les patientes traitées par l'ulipristal que chez celles du groupe témoin. On n'a toutefois pas de données sur l'innocuité à long terme (au-delà de trois mois) de l'ulipristal.

Les principales limites des données probantes étaient comme suit : aucune patiente nord-américaine n'a participé aux études, ce qui pourrait réduire la généralisabilité des résultats; il n'y avait pas de critères chirurgicaux définis au préalable, ce qui limite la capacité d'évaluer à fond la place possible de l'ulipristal dans le traitement; et il n'y avait pas de données démontrant la supériorité de l'ulipristal sur le placebo à partir d'instruments validés d'évaluation de la qualité de vie, critère important pour les patientes aux fins du présent examen.

Sommaire de l'analyse pharmacoéconomique

Contexte

Le fabricant compare l'acétate d'ulipristal (AU) à l'acétate de leuprolide (AL) chez des femmes en âge de procréer qui présentent des symptômes modérés à graves de fibromes utérins (FU) et qui sont admissibles à la chirurgie. L'AU est un médicament à prendre par voie orale à raison de 5 mg par jour pendant pas plus de 90 jours. Le fabricant a proposé pour l'AU un prix confidentiel de ██████ \$ par comprimé à 5 mg, ce qui correspond à ██████ \$ pour trois mois de traitement. À titre comparatif, l'AL s'administre par voie intramusculaire à raison d'une injection de 3,75 mg par mois pendant trois mois (1042 \$ pour trois mois de traitement).

Résumé de l'analyse économique

Le fabricant a procédé à une analyse cout-utilité dont le scénario de référence a été analysé de la perspective du système de soins de santé. La population cible correspondait à l'indication de Santé Canada, soit les femmes en âge de procréer présentant des symptômes modérés à graves de FU et admissibles à la chirurgie. L'analyse a été effectuée au moyen d'un arbre décisionnel comportant quatre résultats possibles : maîtrise des saignements avec ou sans bouffées de chaleur et absence de maîtrise des saignements avec ou sans bouffées de chaleur. Les données sur l'efficacité venaient de l'essai PEARL II. L'analyse tenait compte de trois facteurs de cout : cout des médicaments, autres couts médicaux et perte de productivité. Les valeurs d'utilité correspondant à chaque état de santé venaient d'un questionnaire Web utilisant des descripteurs de l'état de santé et du questionnaire EQ-5D. L'horizon de l'analyse était de 90 jours, ce qui correspond à la durée normale du traitement.

Résultats de l'analyse du fabricant

L'AU a été moins couteux que l'AL (1279,92 \$ par rapport à 1365,02 \$, ce qui représente des économies de 85,10 \$) et plus efficace que l'AL (0,177 par rapport à 0,165, soit un gain de 0,012 année de vie pondérée par la qualité [QALY]) pendant un horizon de 90 jours. L'AU est donc dominant par rapport à l'AL.

Interprétations et limites clés

Les principales limites du modèle avaient trait aux valeurs d'utilité choisies, en particulier pour l'absence de maîtrise des saignements, l'administration par voie orale et la maîtrise des saignements par l'AU et l'AL. Ces limites ont entraîné une surestimation du gain de QALY produit par l'AU par rapport à l'AL. Toutefois, une nouvelle analyse faite à partir d'hypothèses plus prudentes a produit les mêmes résultats que ceux de l'analyse du scénario de référence du fabricant.

Résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments

La nouvelle analyse a révélé que l'AU était dominant par rapport à l'AL, ayant produit 0,004 QALY de plus et des économies de 85,33 \$.

Aspects à considérer

L'AU est le seul médicament homologué pour le traitement des femmes en âge de procréer présentant des symptômes modérés à graves de FU et admissibles à la chirurgie.

Conclusion

Les résultats tant de l'analyse du scénario de référence du fabricant que de la nouvelle analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) donnent à penser que l'AU est plus efficace et moins coûteux que l'AL.

TABLEAU 1 : SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Critère d'évaluation		PEARL I		PEARL II	
		AU à 5 mg	PB	AU à 5 mg	AL à 3,75 mg
QUALITÉ DE VIE/MAITRISE DES SYMPTÔMES					
<i>Score du questionnaire UFS-QoL, écart entre le départ et la 13^e semaine</i>					
Score de gravité des symptômes ^a , moyenne des MC (ET)		NP	NP	-28,2 (23,1)	-27,2 (22,9)
Différence (IC de 95 %)		NP		-1,0 (-10,4 à 8,4)	
QVLS : score total ^a		NP	NP	20,3 (24,1)	17,8 (23,3)
Différence (IC de 95 %)		NP		2,5 (-7,3 à 12,3)	
<i>Mesure de l'inconfort causé par les FU, écart entre le départ et la 13^e semaine</i>					
Score médian (min., max.)		-9,0 (-22,0 à 5,0)	-6,0, (-24,0 à 11,0)	NP	NP
Différence (IC de 95 %)		-4,0 (-6,0 à -1,0)		NP	
<i>Score du questionnaire SFMPQ, écart entre le départ et la 13^e semaine</i>					
A (SFMPQ) ^b , score médian (min., max.)		-5,0 (-33,0 à 15,8)	-2,5 (-26,0 à 11,0)	-5,0 (-38,0 à 17,0)	-5,5 (-40,0 à 9,6)
Différence (IC de 95 %)		-2,0 (-4,0 à 0,0)		0,2 (-2,0 à 3,0)	
B (ÉVA) ^b , score médian (min., max.)		-30,0 (-120,0 à 62,0)	-16,5 (-89,0 à 44,0)	-31,0 (-100,0 à 29,0)	-32,0 (-100,0 à 27,0)
Différence (IC de 95 %)		-12,0 (-25,0 à 1,0)		4,0 (-5,0 à 14,0)	
C (IDA) ^b , score médian (min., max.)		-1,0 (-4,0 à 1,0)	-1,0 (-3,0 à 1,0)	-1,0 (-4,0 à 2,0)	-1,0 (-4,0 à 3,0)
Différence (IC de 95 %)		0,0 (0,0 à 1,0)		0,0 (-1,0 à 0,0)	
MAITRISE DES SAIGNEMENTS					
% des patientes ayant un score PBAC < 75 à la 13 ^e semaine (n/N)	IT	91,5 (86/94)	18,8 (9/48)	89,8 (88/98)	88,8 (87/98)
		72,7 (55,1 à 83,2)		1,0 (-9,4 ^c)	
Différence (IC de 95 %)	CP	92,9 (79/85)	20,0 (9/45)	90,3 (84/93)	89,1 (82/92)
		72,9 (54,6 à 83,8)		1,2 (-9,3 ^c)	
% des patientes aménorrhéiques à la 13 ^e semaine (n/N)		73,4 (69/94)	6,3 (3/48)	75,3 (70/93)	80,4 (74/92)
Différence (IC de 95 %)		67,2 (50,2 à 77,0)		-5,2 (-18,7 à 8,6)	
N ^{bre} médian de jours avant l'obtention de l'aménorrhée (soit score PBAC ≤ 2) (IC de 95 %) ^{12d}		NP	NP	8 (6 à 15)	23 (14 à 28)

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR FIBRISTAL

Critère d'évaluation	PEARL I		PEARL II	
	AU à 5 mg	PB	AU à 5 mg	AL à 3,75 mg
CHIRURGIE				
N ^{bre} de patientes <i>ne subissant pas</i> de chirurgie après le traitement, n (%)	61 (64,2)	35 (72,9)	52 (55,9)	50 (53,8)
N ^{bre} de patientes subissant une chirurgie moins efficace, n (%)	65 (69,9)	37 (77,1)	57 (62,0)	55 (59,1)
ABANDON DU TRAITEMENT				
Retrait de l'étude, n (%)	7 (7,3)	3 (6,3)	5 (4,9)	6 (5,9)
EI GRAVES				
Sujets ayant présenté au moins 1 EI grave, n (%)	2 (2,1)	2 (4,2)	5 (5,2)	4 (4,0)
ABANDON DU TRAITEMENT EN RAISON DES EI				
n (%)	0	0	1 (1,0)	5 (5,0)
EFFETS NÉFASTES NOTABLES				
TEV	NP	NP	NP	NP
Hyperplasie de l'endomètre	0	0	1 (1,0 %)	0
Carcinome de l'endomètre	0	0	0	0

IC = intervalle de confiance; QVLS = qualité de vie liée à la santé; IT = analyse en intention de traiter; AL = acétate de leuprolide; MC = moindre carré; n = sous-population; N = population; NP = non précisé; PB = placebo; PBAC = Pictorial Bleeding Assessment Chart; CP = analyse conforme au protocole; IDA = intensité de la douleur actuelle; EI = événement indésirable; ET = écart type; SFMPQ = Short-form McGill Pain Questionnaire; AU = acétate d'ulipristal; FU = fibromes utérins; UFS-QoL = Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire; ÉVA = échelle visuelle analogique; TEV = thromboembolie veineuse
Remarque : Les données sur le groupe traité par la dose de 10 mg d'AU ne sont pas présentées, car cette dose n'est pas homologuée par Santé Canada.

^a Moyenne des moindres carrés ajustée

^b Score médian

^c Limite inférieure de l'intervalle de confiance; une valeur supérieure à -20 %, marge de non-infériorité précisée au préalable, démontre la non-infériorité¹¹.

^d Analyse exploratoire; il n'y a pas eu de tests statistiques formels¹².

Sauf indication contraire, les données sur l'efficacité de l'essai PEARL I proviennent de l'analyse en IT, tandis que les données de l'essai PEARL II proviennent de l'analyse CP.

Sources : Compte rendu de l'étude clinique PEARL I¹⁰ et compte rendu de l'étude clinique PEARL II¹¹.

RÉFÉRENCES

1. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Cirkel U, et al. Ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids and myoma-related hypermenorrhoea joint statement by the German society for gynecological endocrinology and reproductive medicine (DGGEF) and the German professional association of gynecologists (BVF). *Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*. 2013;10(SPL. 1):82-101.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):387-400.
3. Lefebvre C, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J. SOGC clinical practice guidelines: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 May;(128).
4. Duhan N. Advances in management of uterine myomas. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:12-22.
5. Lyseng-Williamson KA, Croxtall JD. Ulipristal acetate: A guide to its use in uterine fibroids. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2012;28(9):1-4.
6. Koskas M, Derrien J. [Medical treatment of symptomatic uterine leiomyomata in premenopausal woman.]. *Presse Medicale*. 2013 Apr 18. En français.
7. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 May;18(3):303-9.
8. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9.
9. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Medical management of pain associated with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can [Internet]*. 2010 Jul [cited 2013 Jul 30];32(7):S9-S14. Disponible au : <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui244CPG1007E.pdf>
10. Clinical study report: PGL07-021. PEARL I. A phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of ulipristal acetate versus placebo for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. [rapport interne **CONFIDENTIEL** du fabricant]. Geneva: PregLem S.A.; 2010 Sep 23.
11. Clinical study report: PGL07-022. PEARL II. A phase III, randomized, parallel group, double-blind, double-dummy, active comparator-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of ulipristal acetate versus GnRH-agonist (leuprorelin 3.75mg) for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. [rapport interne **CONFIDENTIEL** du fabricant]. Geneva: PregLem S.A.; 2010 Sep 16.