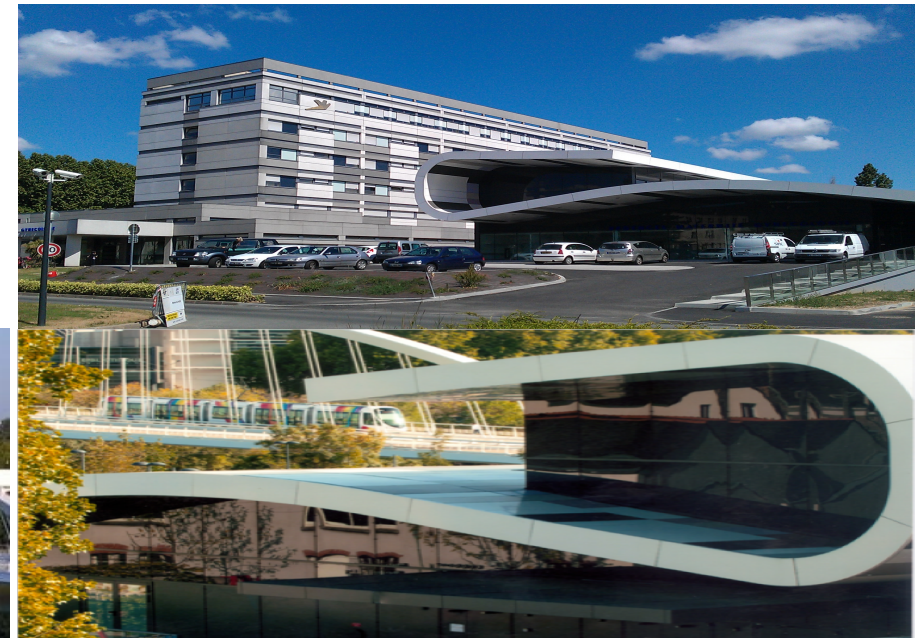


Du nouveau dans la prise en charge médicamenteuse des fibromes utérins

Symposium Gédéon-Richter. Gynazur 23/06/2022

Ph. Descamps, PE.Bouet, L.Delbos, C.Lefebvre, L.Catala, G.Legendre

Service Gynécologie-Obstétrique. CHU Angers



Liens d'intérêt

Consultant pour :

Baxter, Besins, Ethicon, Gédéon-Richter, Merck

Fibromes utérins

50% femmes caucasiennes¹



80% afro-caribbéennes¹



Symptomatiques

33%



L'hérédité
multiplierait
le risque de
fibrome

x2



1ère cause
d'hystérectomie en
France

¹HAS Myomectomie vaginale – Rapport d'évaluation – Juin 2018

LA MALADIE FIBROMATEUSE

- **Traitement médical**
- **Traitement chirurgical**
 - Myomectomie (hystéroscopique/voie haute)
 - Hystérectomie
 - Thermocoagulation
- **Radiologie interventionnelle**
 - Embolisation des artères utérines
 - Radiofréquence
 - Ultrasons focalisés

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

> 1ère intention : TRAITEMENT MEDICAL

Hormones, Antalgiques

Anti-inflammatoires, Anti-fibrinolytiques (acide tranexamique)

> 2ème intention: CHIRURGIE

Myomectomies: hystéroscopie, coelioscopie, robot, laparotomie

Hystérectomies: vaginale, V-Notes, coelioscopie, robot, laparotomie

> ALTERNATIVES NON CHIRURGICALES

Embolisation sélective des artères utérines

Radiofréquence

HIFU

ON NE DOIT TRAITER QUE LES FIBROMES SYMPTOMATIQUES ou SI INFERTILITE

SELON LA TOPOGRAPHIE, LA TAILLE ET LE **DESIR DE GROSSESSE**



TRAITEMENT MEDICAL

> PROGESTATIFS

- Actif sur les saignements à court terme mais pas sur le fibrome

- DIU au levonorgestrel +++++

> ANALOGUES DE LA GnRH

Gonadotropin-Releasing Hormone (pré-opératoire)

3 mois de ttt. Reprise évolutive du fibroma à l'arrêt du ttt

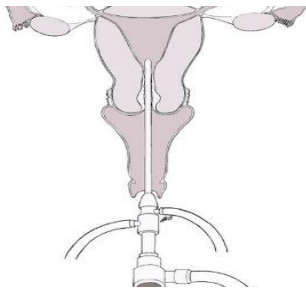
> ~~ULIPRISTAL ACETATE (ESMYA)~~ ~~et autres SPRM~~



> ANTAGONISTES DE LA GnRH

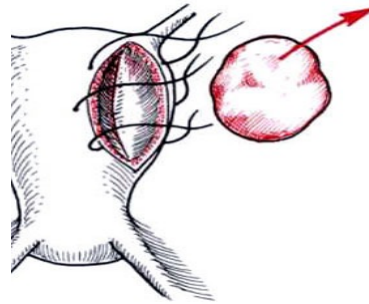
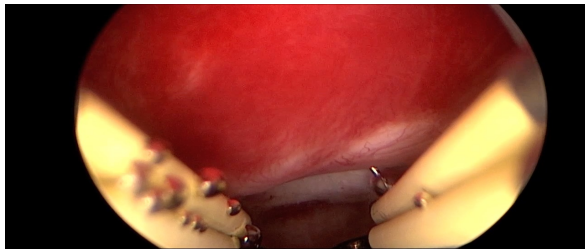


CHIRURGIE



HYSTEROSCOPIE

Résection du fibrome par voie naturelle



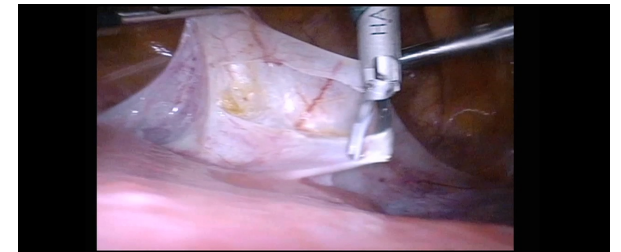
MYOMECTOMIE

Ablation du/des fibrome(s) par laparotomie, coelioscopie, robot



HYSTERECTOMIE

Par voie vaginale, V-Notes, coelioscopie, robot,



Chirurgie, oui mais...



MORTALITE USA

146 494 hysterectomies / an pour indications bénignes

➔ mortalité : **150 pour 100 000**



MORTALITE FRANCE

En 2017, sur les 41 996 hystérectomies pour indications bénignes

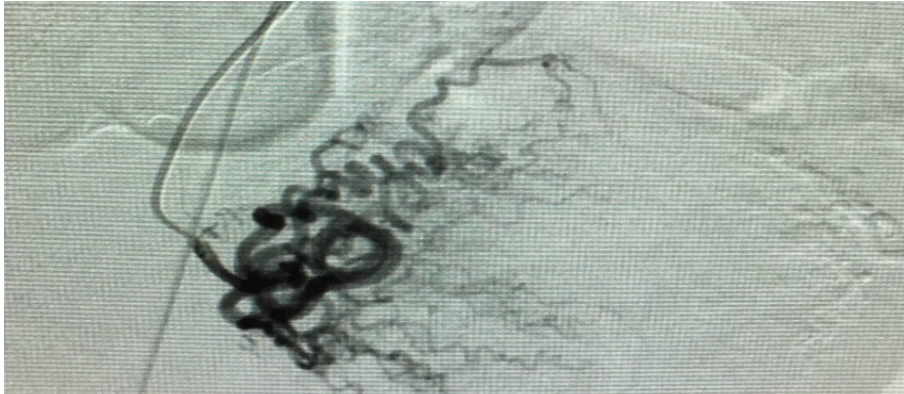
➔ mortalité de **20 pour 100 000**



MORBIDITE

La morbidité post-chirurgicale (**hémorragies, infections, lésions organes de voisinage, complications TE**, etc.) des hystérectomies et myomectomies ➔ **2 000 pour 100 000**

Alternatives non chirurgicales



EMBOLISATION

- Peu invasive
- Taille et Localisation
- Récidives
- Douleurs post-traitement
- **Risque d'infertilité**
- **Contre-Indication si désir de grossesse**



HIFU

- MRg : MRI guided
- HIFU : High Intensity Focalised Ultrasound)

RADIO FRÉQUENCE

Antagonistes Gn-RH (Relugolix)

Relugolix

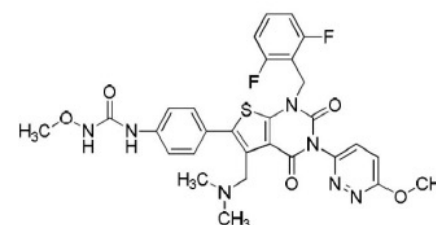
Relugolix is a potent, oral, once-daily, non-peptide GnRH receptor antagonist being investigated for use as a combination therapy in the management of both

uterine fibroids (UF) and endometriosis^{1,2}

RELUGOLIX

- Approved in Japan as Relumina® for management of symptomatic UF as a monotherapy (relugolix 40 mg QD)^{1,2}
- In Phase 3 development in UF and endometriosis as a combination therapy^{1,2}
 - Relugolix CT: relugolix 40 mg + E₂ 1.0 mg and NETA 0.5 mg
- Relugolix monotherapy is also being evaluated as androgen deprivation therapy in men with advanced prostate cancer (Phase 3)³

- ✓ Extensively characterized in preclinical trials
- ✓ No known clinically relevant off-target effects
- ✓ Binds to human GnRH receptor with high affinity (IC₅₀ = 0.12 nmol/L)⁴
 - ✓ 52 times higher affinity than GnRH
 - ✓ 9 times higher affinity than leuprolide acetate



CT, COMBINATION THERAPY; E₂, ESTRADIOL; GnRH, GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE; IC₅₀, HALF-MAXIMAL INHIBITORY CONCENTRATION; NETA, NORETHINDRONE ACETATE; QD, ONCE DAILY; UF, UTERINE FIBROIDS.

1. ELSHAROUD A ET AL. DRUGS FUTURE 2019;44:131–43; 2. MYOVANT SCIENCES. RELUGOLIX. AVAILABLE AT: [HTTPS://WWW.MYOVANT.COM/OUR-SCIENCE/RELUGOLIX/](https://www.myovant.com/our-science/relugolix/). ACCESSED MARCH 2020; 3. NCT03085095. AVAILABLE AT: [CLINICALTRIALS.GOV](https://clinicaltrials.gov). ACCESSED MARCH 2020; 4. DATA ON FILE (RELUGOLIX INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY).

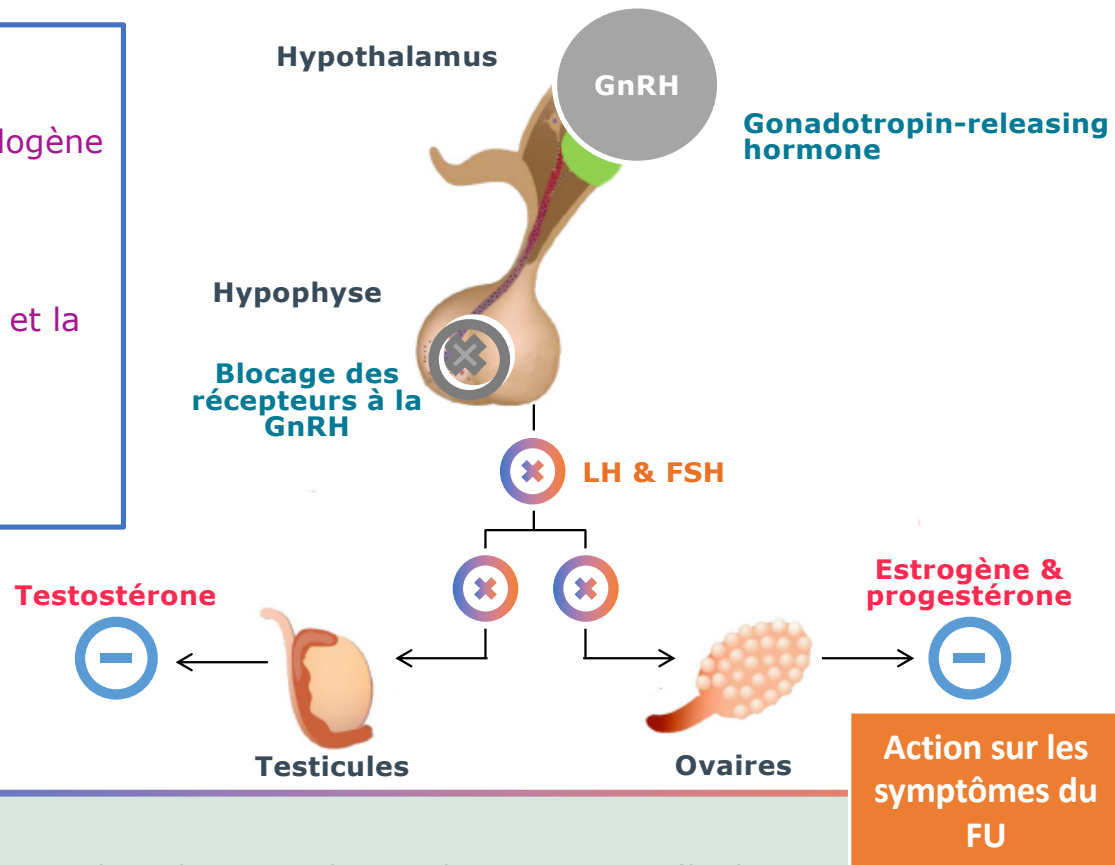
Relugolix Thérapie Combinée (Ryeqo)

- **AMM européenne le 16 juillet 2021:** indiqué dans le traitement des **symptômes modérés à sévères des fibromes utérins** chez les femmes adultes en âge de procréer
- **Antagoniste de la GnRH (Relugolix 40mg) par voie orale avec thérapie combinée** (1mg **estradiol** + 0,5mg **norethindrone acetate**)
- **1 cp par jour en continu sans limitation de durée**

Relugolix: mécanisme d'action

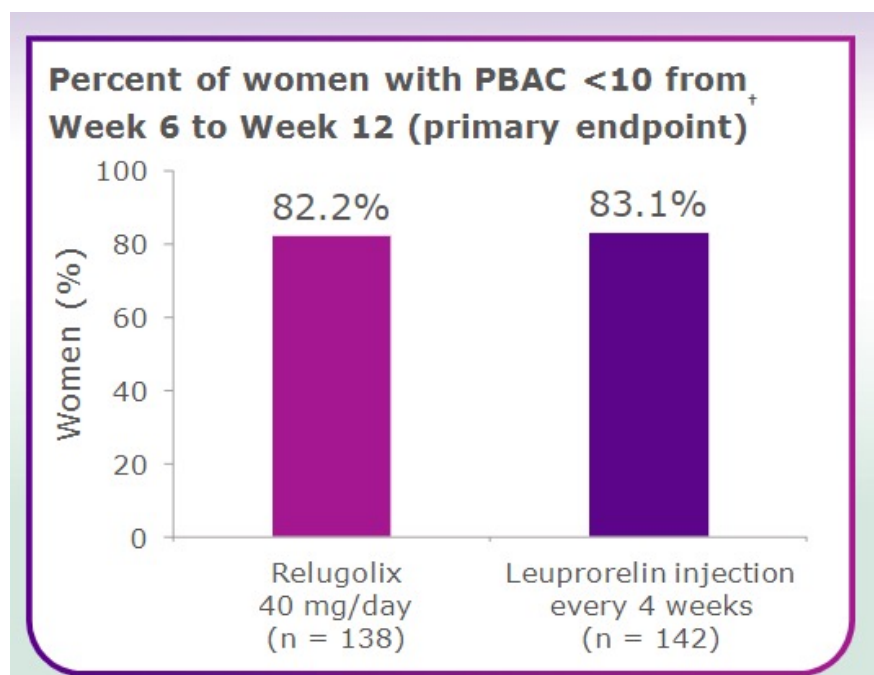
Antagoniste de la GnRH oral

- Se lie au récepteur de la GnRH et bloque la liaison avec la GnRH endogène
- Action réversible entraînant la diminution dose dépendante de la concentration en gonadotrophines et la suppression de la production de progestérone et d'estrogène.
- Pas d'effet « flare-up »



FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; UF, uterine fibroids.

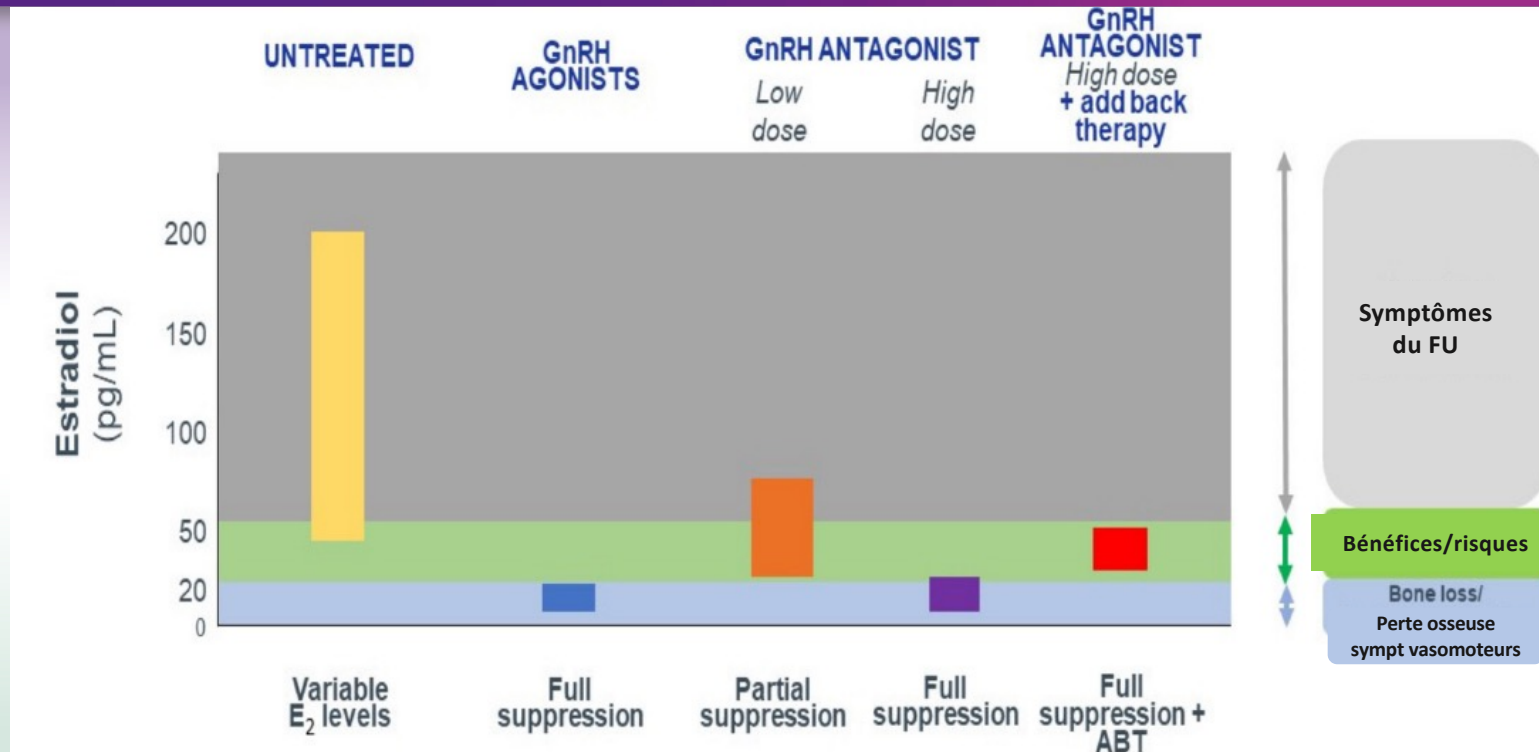
→ **Relugolix 40 mg non inférieur à Leuproréline** sur la réduction des saignements, l'augmentation des taux d'Hb et la réduction du volume des myomes et de l'utérus



Secondary endpoints	Relugolix 40 mg/day (n = 138)	Leuproréline injection Q4W (n = 142)
Myoma volume		
Baseline value cm ³	117.4	122.3
% change from baseline at Week 24, median	-59.4%	-57.5%
Uterine volume		
Baseline value cm ³	406.3	379.1
% change from baseline at Week 24, median	-51.2%	-50.9%
Haemoglobin		
Baseline value g/dL	11.5	11.6
Change from baseline at Week 24, median g/dL	1.5	1.6

GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HMB, heavy menstrual bleeding; IQR, interquartile range; PBAC, Pictorial Blood Loss Assessment Chart; Q4W, every 4 weeks.
 Osuga Y et al. Obstet Gynecol 2019;133:423-33.

Thérapie combinée : bénéfice-risque favorable



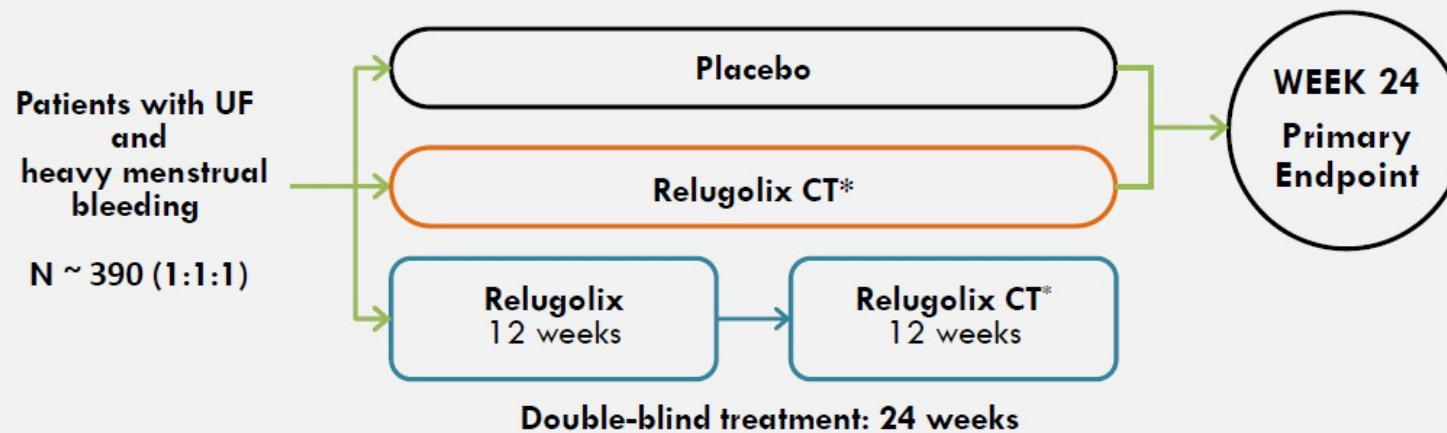
Optimisation des taux d'estradiol : contrôle des symptômes du FU en maintenant le métabolisme osseux et prévenant l'apparition de symptômes vasomoteurs

Liberty 1 & 2: design

INCLUSION CRITERIA	Patients with UF and heavy menstrual bleeding: At least 160 mL during one cycle or at least 80 mL during each of two consecutive cycles
PRIMARY ENDPOINT	Proportion of responders with <80 mL menstrual blood loss/cycle and at least a 50% reduction in menstrual blood loss by alkaline hematin method

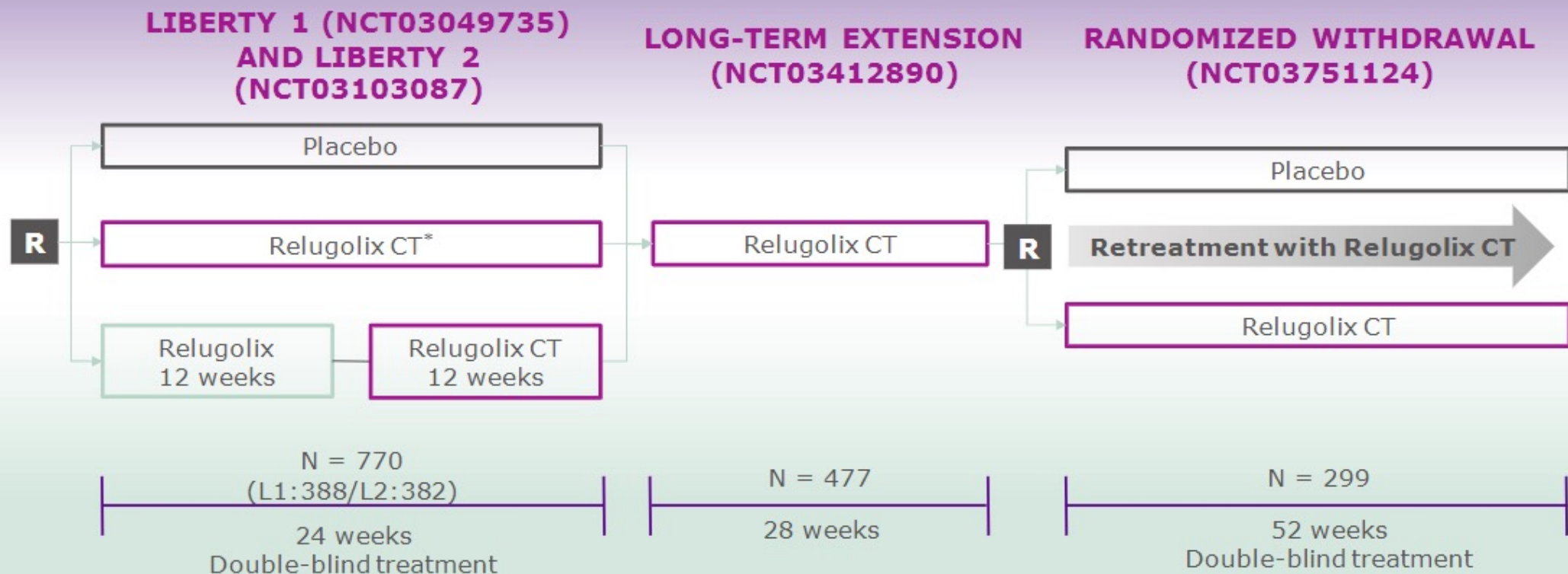


Objective: To evaluate the efficacy and safety of relugolix 40 mg once daily, administered alone or in combination



*Relugolix combination therapy = relugolix 40 mg + estradiol 1.0 mg and norethindrone acetate 0.5 mg.
NCT03049735, NCT03103087. Available at: ClinicalTrials.gov. Accessed March 2020; Al-Hendy A et al. 2020 (manuscript in development).

LIBERTY clinical development programme



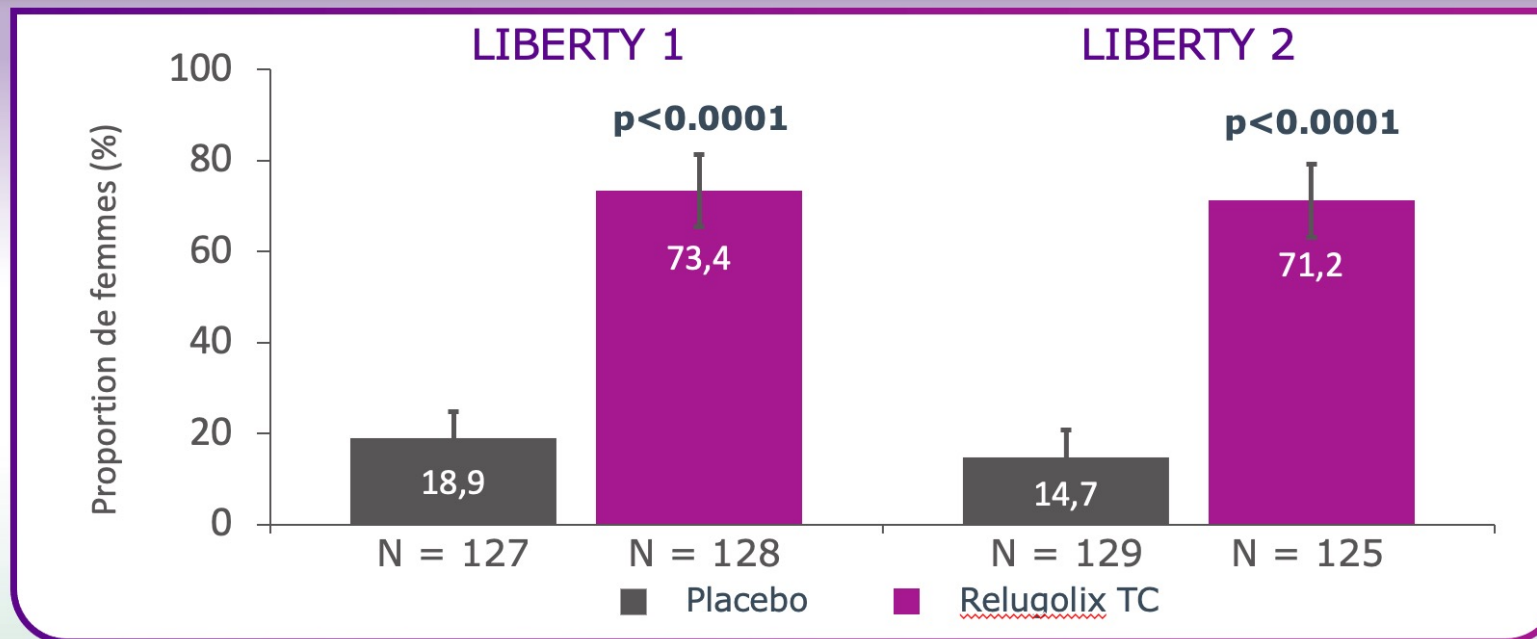
*Relugolix CT = relugolix 40 mg + estradiol 1.0 mg and norethindrone acetate 0.5 mg.
L1, LIBERTY Trial 1; L2, LIBERTY Trial 2; Relugolix CT, Relugolix combination therapy.
Available at: ClinicalTrials.gov.; Al-Hendy A et al. 2021 (manuscript in development).

Caractéristiques des femmes incluses

		LIBERTY 1 (N = 387)		LIBERTY 2 (N = 381)	
Characteristic		Placebo (n = 127)	Relugolix CT (n = 128)	Placebo (n = 129)	Relugolix CT (n = 125)
Mean age , years (SD)		42.2 (5.70)	42.5 (4.99)	41.8 (5.26)	42.4 (5.38)
Race , n (%)	Black or African American	65 (51%)	59 (46%)	74 (57%)	62 (50%)
	White	56 (44%)	64 (50%)	49 (38%)	58 (46%)
	Other	6 (5%)	5 (4%)	6 (5%)	5 (4%)
Mean BMI , kg/m ² (SD)		32.3 (7.5)	31.4 (7.6)	32.1 (7.6)	31.0 (6.6)
Mean MBL , mL (SD)		219 (125)	239 (180)	212 (129)	247 (186)
Mean TUV , cc ³ (SD)		398 (325)	380 (317)	408 (402)	388 (344)

Index; BMI = Body Mass Index; MBL = Menstrual Blood Loss; Relugolix CT = Relugolix Combination Therapy; SD = Standard Deviation; TUV = Total Uterine Volume

Relugolix TC améliore les ménorragies

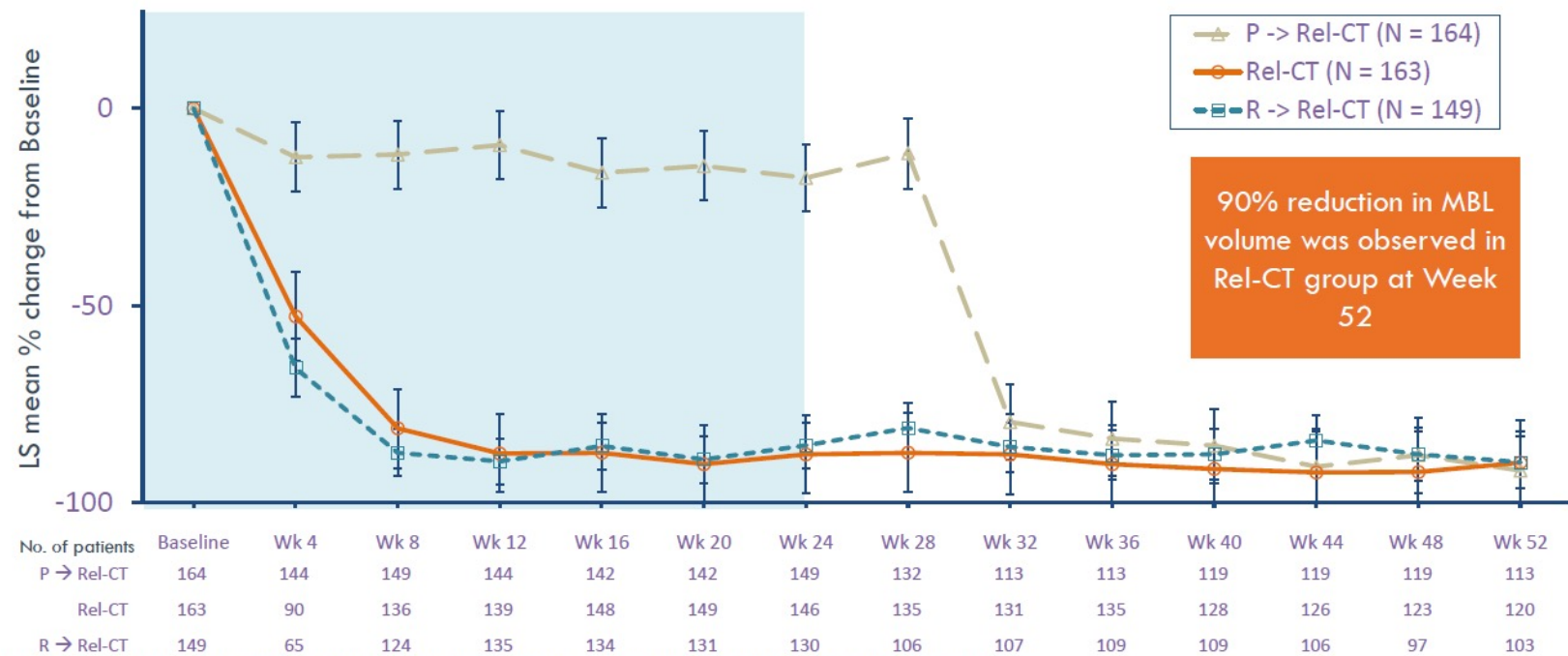


Proportion de femmes répondant avec : un volume de PMS < 80 mL ET une réduction de ce volume $\geq 50\%$ entre baseline et semaine 24 (35 derniers jours de traitement)

Les barres d'erreur représentent un IC à 95 %.

IC, intervalle de confiance; PMS, pertes menstruelles sanguines; Relugolix TC, Relugolix thérapie combinée
Al-Hendy A et al. 2021

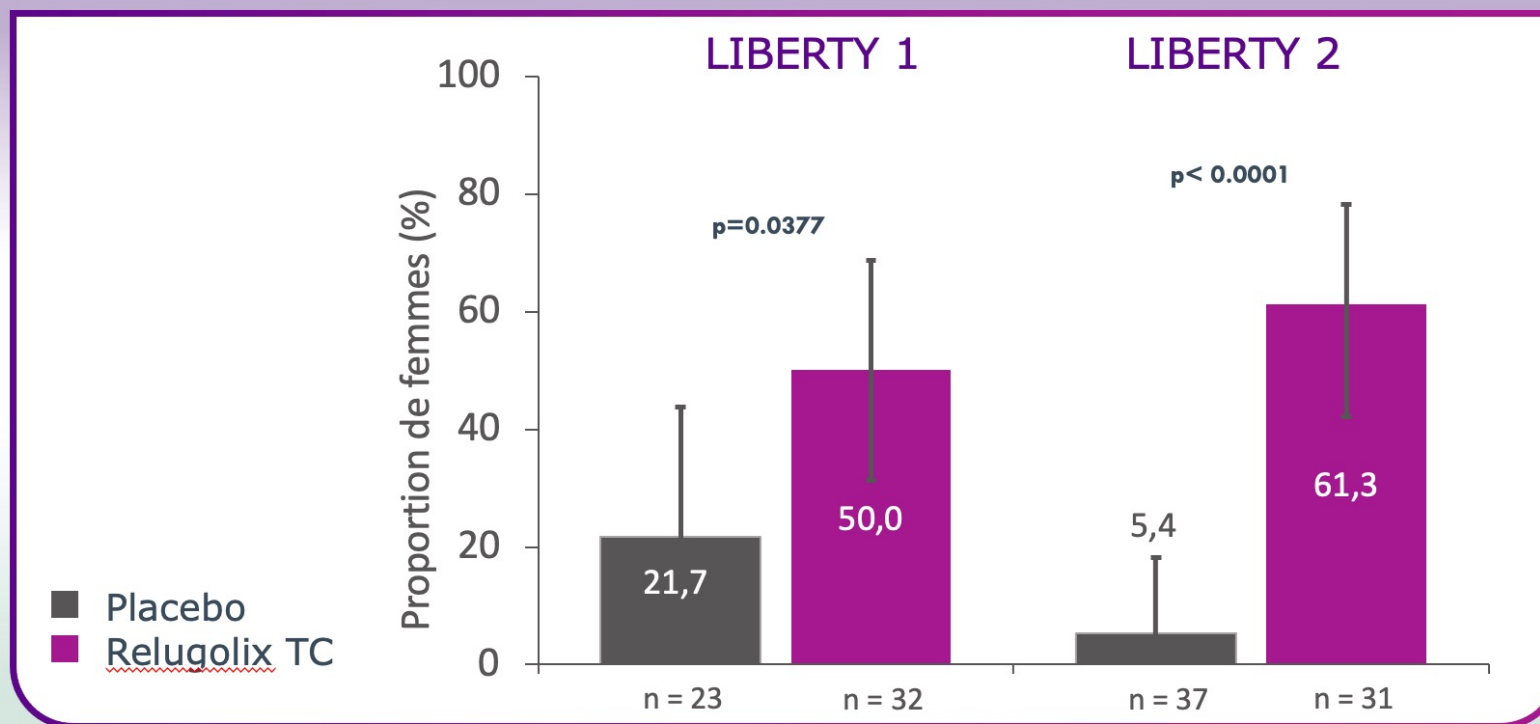
Profil de saignements



LS - least squares; N - number of patients in the parent study treatment group; P - Placebo; R - Relugolix; Rel-CT - Relugolix Combination Therapy

Note: patients in the placebo treatment group received Rel-CT starting at Week 24 and continuing through the extension study. LS means are generated separately for each treatment group and are based on a mixed-effect model with visit, region, baseline menstrual blood loss volume (<225 mL, ≥225 mL), age at baseline, body mass index at baseline, bone mineral density at baseline, and race included as fixed effects. The multiple visits for each patient were the repeated measures as random effect within each patient and an unstructured covariance. Error bars represent standard error of the mean.

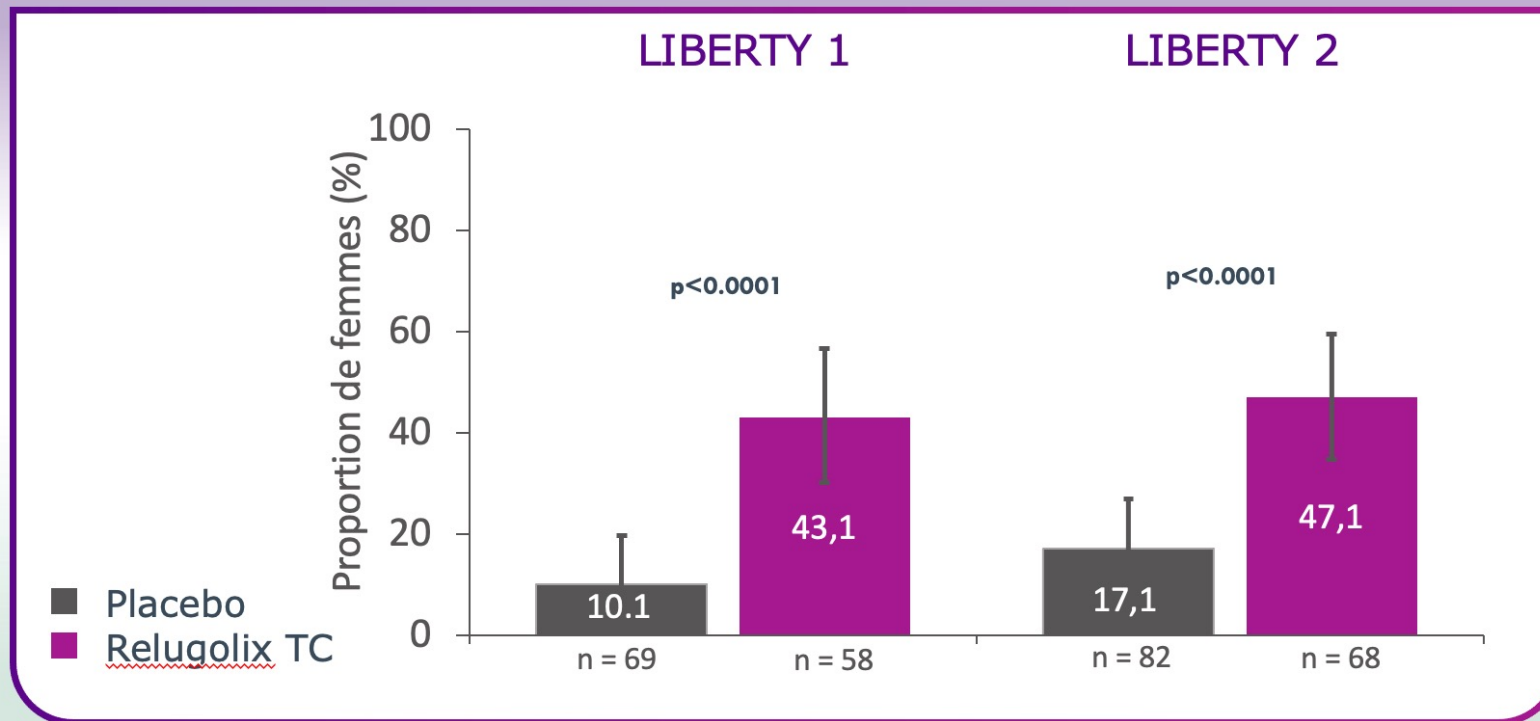
Relugolix TC améliore les taux d'hémoglobine chez les femmes souffrant d'anémie au départ



Proportion de femmes avec une hémoglobine $\leq 10,5$ g/dL à la baseline qui obtiennent une augmentation de > 2 g/dL entre la baseline et la semaine 24

Error bars represent 95% CI.
The difference between Relugolix CT and placebo was statistically significant.
Relugolix CT; Relugolix combination therapy.
Data on file (LIBERTY 1 CSR, LIBERTY 2 CSR, Relugolix Integrated Summary of Efficacy).

Relugolix TC réduit significativement les douleurs associées au FU



Proportion de femmes avec un score NRS maximum ≤ 1 au cours des 35 jours précédant la dernière dose du médicament à l'étude dans la population évaluable en termes de douleur *

Error bars represent 95% CI.

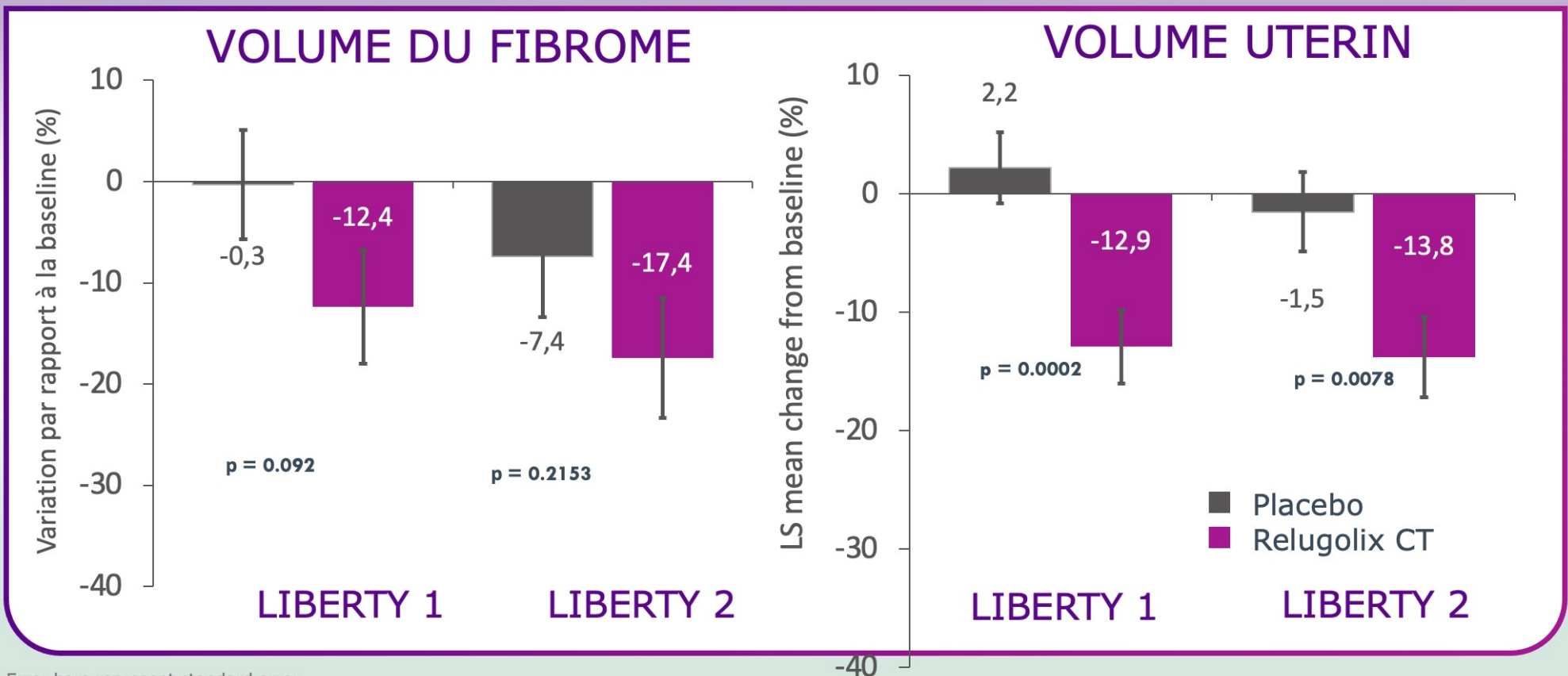
The difference between Relugolix TC and placebo was statistically significant ($p < 0.0001$)

*Pain-evaluable population, defined as moderate/ severe pain (NRS ≥ 4) associated with UF during the 35 days prior to randomization, at least 28 days of e-diary entries during the last 35 days of treatment.

CI, confidence interval; NRS, numerical rating score; Relugolix TC, Relugolix combination therapy; UF, uterine fibroids

Data on file (LIBERTY 1 CSR, LIBERTY 2 CSR).

Réduction significative du volume utérin et non significative du volume du fibrome



Error bars represent standard error.

LS, least squares.

Data on file (LIBERTY 1 CSR, LIBERTY 2 CSR, Relugolix Integrated Summary of Efficacy).

Événements indésirables reportés chez > 5 % dans n'importe quel groupe

LIBERTY 1

	Placebo (N = 127)		Relugolix CT (N = 128)	
<u>Bouffées de chaleur</u>	10	(7.9%)	14	(10.9%)
<u>Céphalées</u>	19	(15.0%)	14	(10.9%)
<u>Hypertension</u>	0		7	(5.5%)
<u>Arthralgie</u>	4	(3.1%)	4	(3.1%)
<u>Toux</u>	7	(5.5%)	1	(0.8%)
<u>Nausée</u>	6	(4.7%)	4	(3.1%)
<u>Infection des voies respiratoires sup.</u>	3	(2.4%)	1	(0.8%)
<u>Anémie</u>	6	(4.7%)	4	(3.1%)
<u>Fatigue</u>	5	(3.9%)	4	(3.1%)

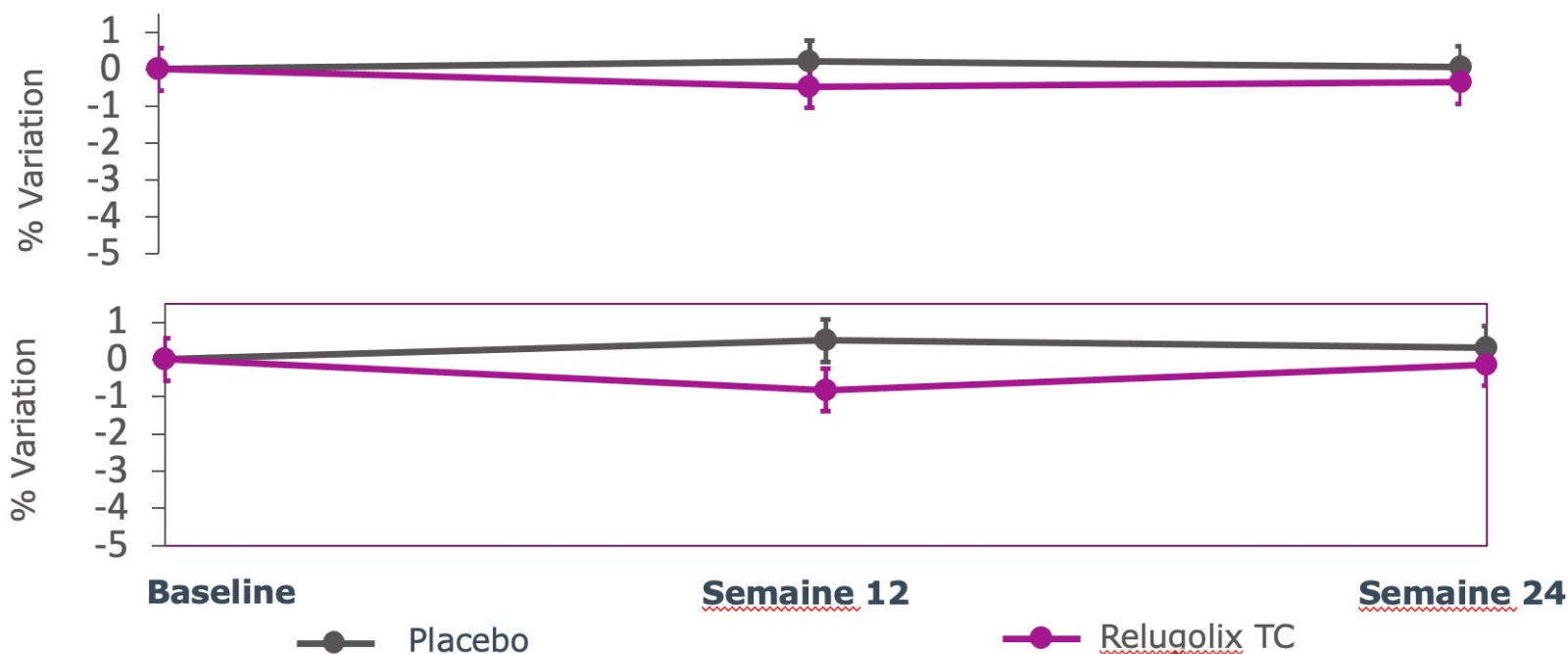
LIBERTY 2

	Placebo (N = 129)		Relugolix CT (N = 126)	
	5	(3.9%)	7	(5.6%)
	15	(11.6%)	11	(8.7%)
	4	(3.1%)	5	(4.0%)
	4	(3.1%)	1	(0.8%)
	4	(3.1%)	0	
	10	(7.8%)	6	(4.8%)
	7	(5.4%)	6	(4.8%)
	8	(6.2%)	2	(1.6%)
	2	(1.6%)	1	(0.8%)

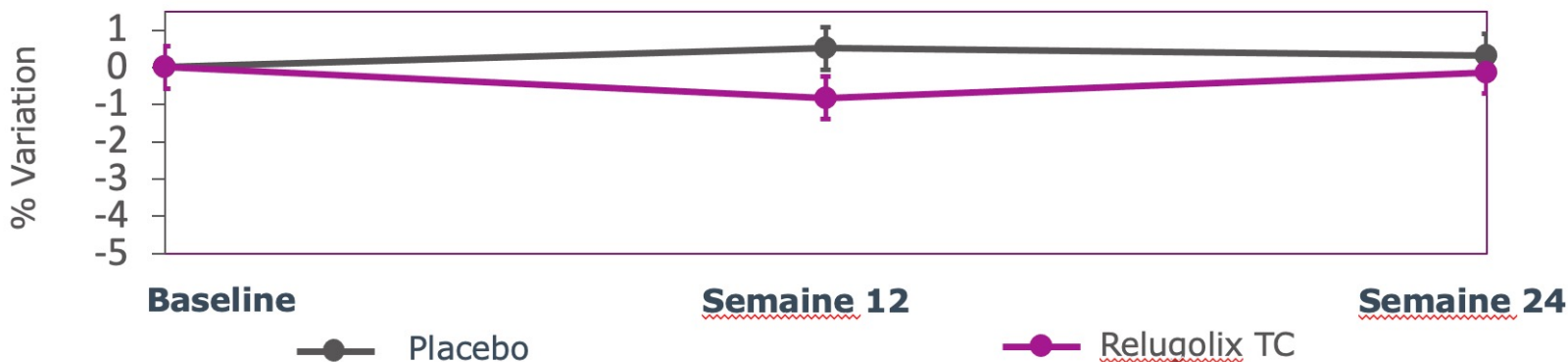
L'incidence des effets indésirables avec relugolix thérapie combinée était similaire à celle observée avec le placebo

Changement de DMO (rachis lombaire) comparable au placebo

LIBERTY 1



LIBERTY 2

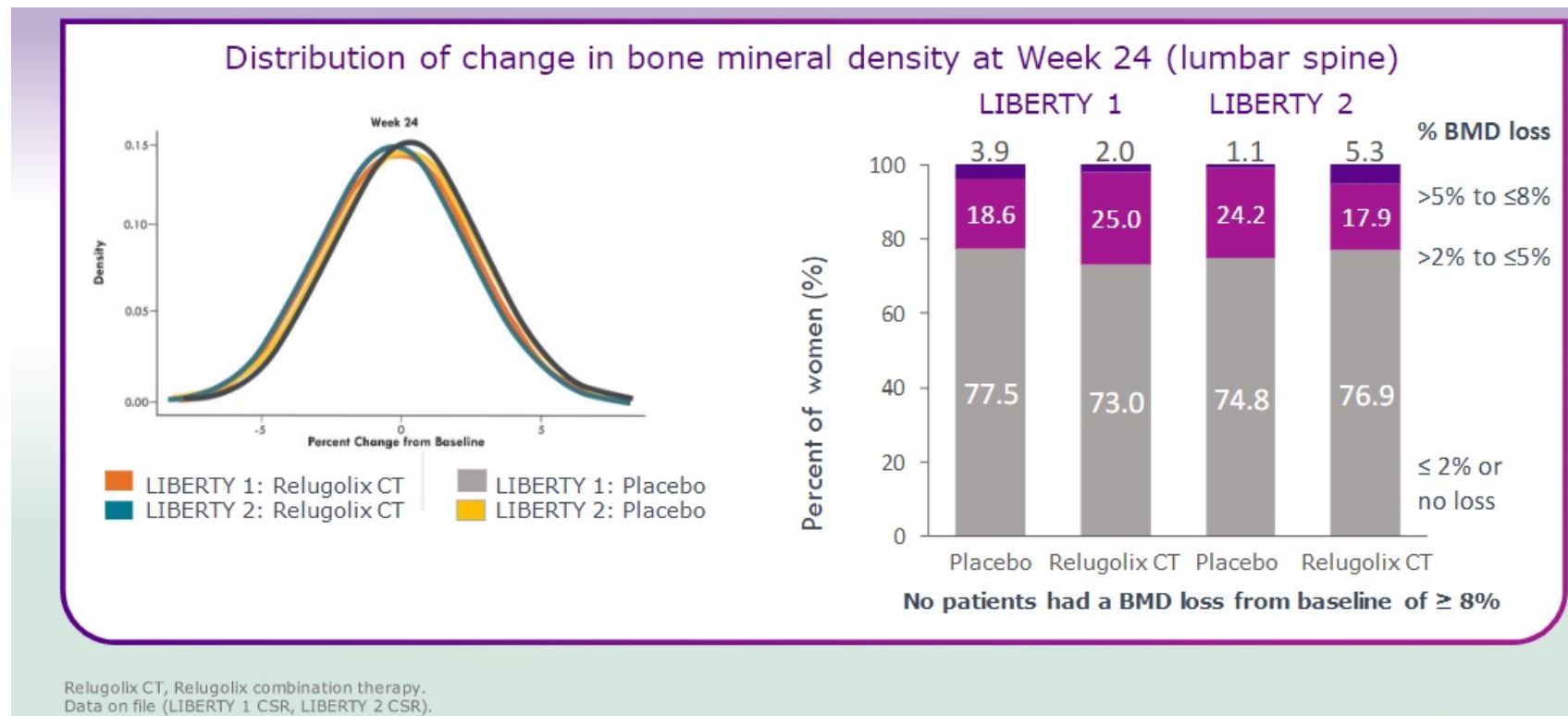


Error bars represent 95% CI.

Least squares means and p value for test of difference of Relugolix CT minus placebo based on mixed-effect model with baseline menstrual blood loss volume, region, age at baseline, body mass index at baseline, bone mineral density at baseline, race, visit, and treatment by visit interaction as fixed effects. Error bars denote 95% confidence interval. Relugolix CT = relugolix 40 mg + estradiol 1.0 mg and norethindrone acetate 0.5 mg. BMD, bone mineral density; RCT, relugolix combination therapy.

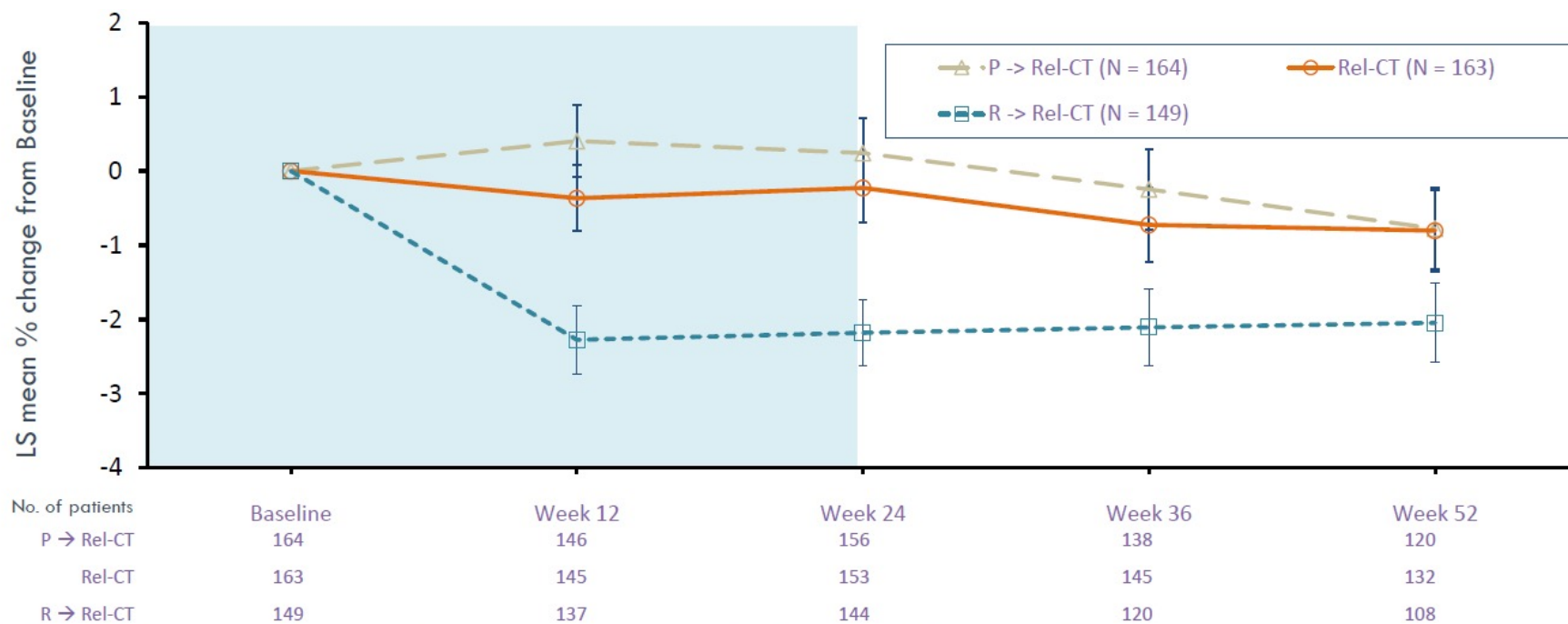
Data on file (LIBERTY 1 CSR, LIBERTY 2 CSR).

Sécurité sur l'os



→ Evolution DMO comparable au placebo

Densité Minérale Osseuse

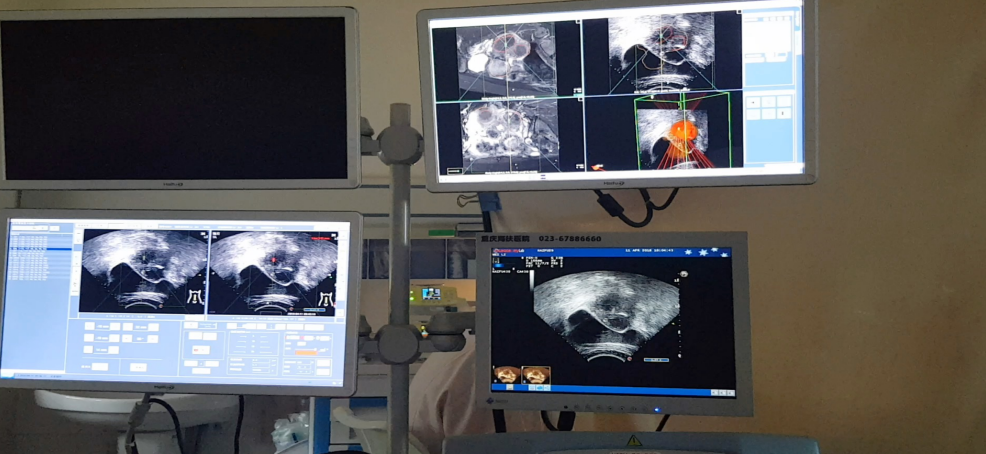
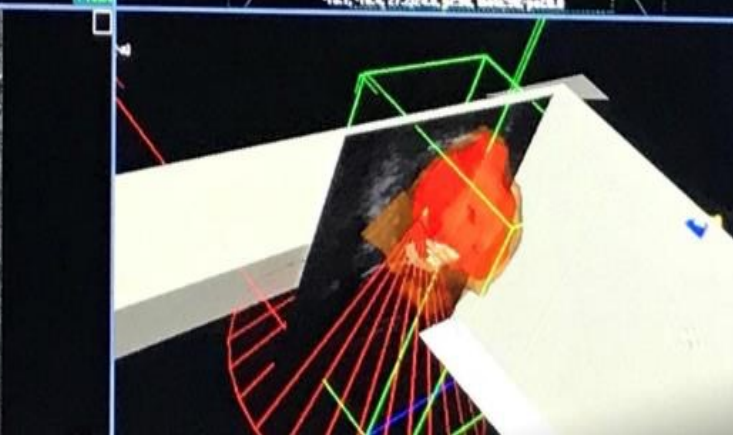
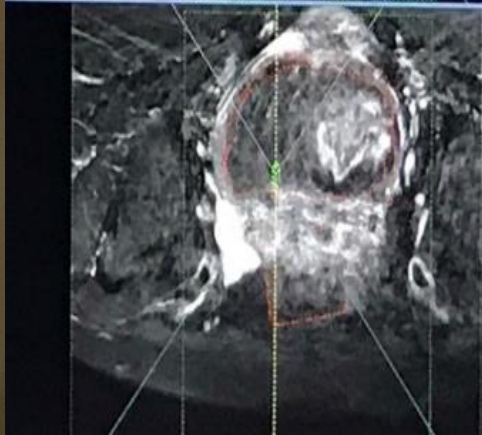
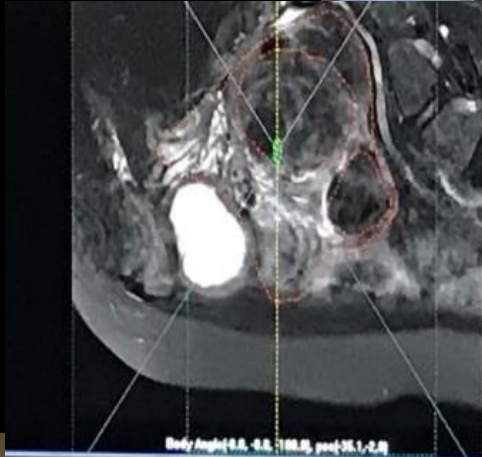
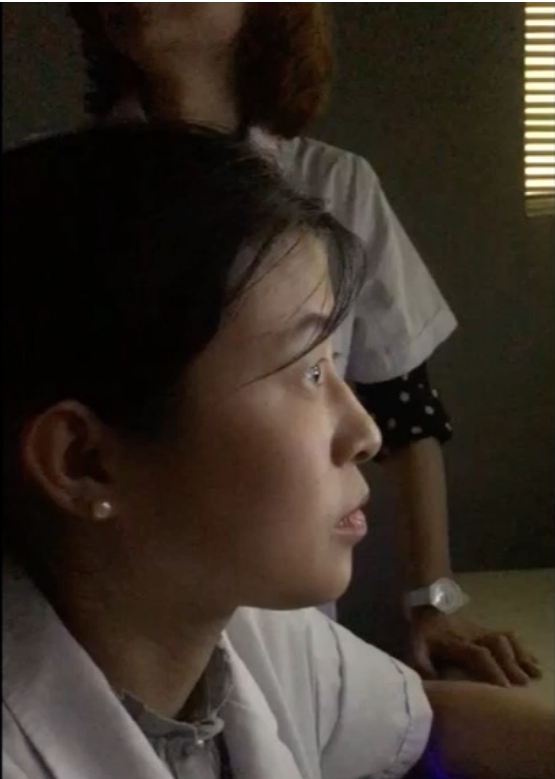
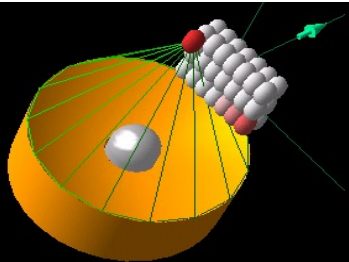


BMD - bone mineral density; LS - least squares; N - number of patients in the parent study treatment group; P - Placebo; R - Relugolix; Rel-CT - Relugolix Combination Therapy

Note: patients in the placebo treatment group received Rel-CT starting at Week 24 and continuing through the extension study. LS means are generated separately for each treatment group and are based on a mixed-effect model with visit, region, baseline menstrual blood loss volume (<225 mL, ≥225 mL), age at baseline, body mass index at baseline, bone mineral density at baseline, and race included as fixed effects. The multiple visits for each patient were the repeated measures as random effect within each patient and an unstructured covariance. Error bars represent standard error of the mean.

HIFU (High Intensity Focalized Ultrasounds)





Décision n° 2022.0113/DC/MPROG du 7 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification du programme de travail de la Haute Autorité de santé

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 avril 2022.

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;
Vu les objectifs de la stratégie nationale de santé mentionnée à l'article L. 1411-1-1 du code de la santé publique ;
Vu les demandes des conseils nationaux professionnels,
Vu la décision n°2022.0025/DC/MPROG du 27 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du programme de travail de la Haute Autorité de santé ;

Sur proposition des services de la Haute Autorité de santé ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le programme de travail de la HAS adopté par décision n°2022.0025/DC/MPROG du 27 janvier 2022 du collège est modifié comme suit :

Dans la rubrique « Maladies de l'appareil digestif », un travail intitulé « mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsométrique ultrasonore » est ajouté ;

Dans la rubrique « Maladies urologiques », un travail intitulé « cystosonographie » est ajouté ;

Dans la rubrique « Femme », un travail intitulé « traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU) » est ajouté ;

Dans la rubrique « Maladies de la peau », un travail intitulé « microscopie confocale en dermatologie » est ajouté.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 7 avril 2022.

DEMANDES 2020 RETENUES POUR INSCRIPTION AU PROGRAMME DE TRAVAIL 2022

En raison du contexte sanitaire, les demandes reçues en 2020 n'ont pu être traitées qu'en 2022.

Le service avait mis la priorité sur les sujets relatifs au COVID-19

Demandses d'évaluation	Déposants
Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsométrique ultrasonore	Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie
Echographie de contraste, pour le diagnostic de reflux vésico-urétéral	Conseil National Professionnel de Radiologie et Imagerie Médicale
Traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU)	Conseil National Professionnel de Gynécologie-Obstétrique et de Gynécologie Médicale
Microscopie confocale in vivo (MCIV) dans le diagnostic du mélanome cutané	Conseil National Professionnel de Dermatologie - Vénéréologie

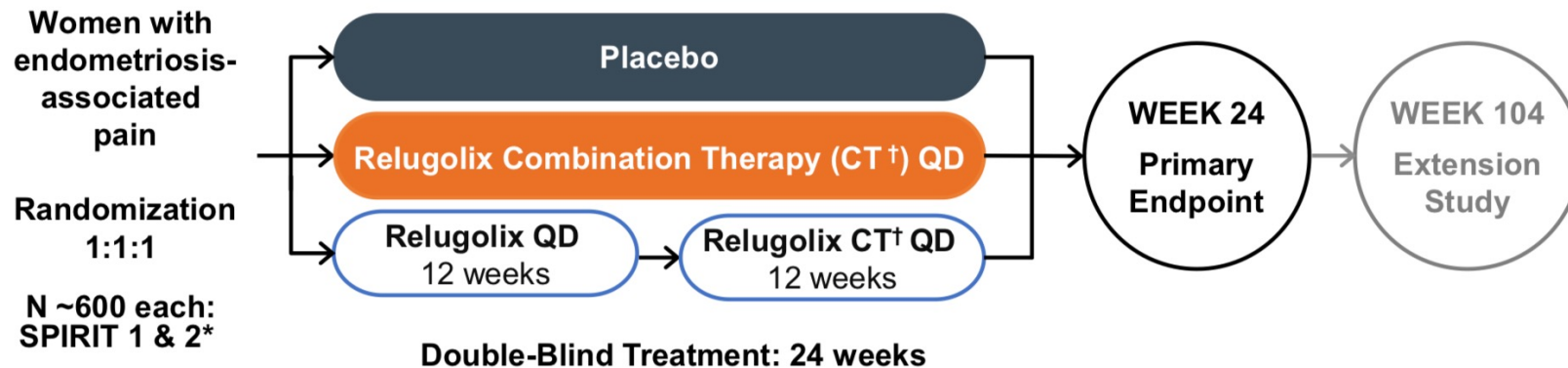
DEMANDES 2020 NON RETENUES POUR INSCRIPTION AU PROGRAMME DE TRAVAIL 2022

Demandses d'évaluation	Déposants
IRM corps entier (IRMCE) chez l'enfant	Conseil National Professionnel de Radiologie et Imagerie Médicale
Détection des cellules tumorales circulantes (CTCs) dans le cancer du sein métastatique pour le choix de la stratégie thérapeutique en première ligne	Conseil National Professionnel d'Oncologie
Capnographie	Fédération Française de Pneumologie - Conseil National Professionnel de Pneumologie
Recherche des altérations du gène RET dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) par NGS (Next Generation Sequencing) en vue d'un traitement par inhibiteur	Conseil National Professionnel des Pathologistes

DEMANDES 2019 RETENUES POUR INSCRIPTION AU PROGRAMME DE TRAVAIL 2020

Demandses d'évaluation	Déposants
Débridement de nécrose pancréatique, par voie endoscopique	Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie
Utilisation des produits de contraste en échographie (endoprothèses aortiques)	Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire
Occlusion de la veine petite saphène par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique Occlusion de la petite veine saphène par radiofréquence	Conseil National Professionnel de Chirurgie Vasculaire
Repérage préopératoire du site de la stomie (cet acte se fait avant l'intervention en ambulatoire ou en hospitalisation)	Collège Infirmier Français
Embolisation Hypersélective des Artères Prostatiques chez les patients présentant une HBP symptomatique sans option chirurgicale	Conseil National Professionnel de Radiologie et Imagerie Médicale
Endoscopie sous sommeil induit	Conseil National Professionnel d'ORL et CCF

Développement dans l'endométriose en cours



Co-critères de jugements principaux à 6 mois évalués par une échelle numérique :

- Proportion d'amélioration des dysménorrhées
- Proportion d'amélioration des douleurs pelviennes non menstruelles

Définition de la bonne réponse clinique :

Réduction de score > 2,8 pts en cas de dysménorrhées et > 2,1 pts en cas de douleurs non menstruelles **ET** Sans augmentation d'utilisation d'analgésiques



ARTICLES | [VOLUME 399, ISSUE 10343, P2267-2279, JUNE 18, 2022](#)

Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)

[Prof Linda C Giudice, MD](#)  

[Prof Sawsan As-Sanie, MD](#) • [Juan C Arjona Ferreira, MD](#)

[Prof Christian M Becker, MD](#) • [Prof Mauricio S Abrao, MD](#)

[Prof Bruce A Lessey, MD](#) • et al. [Show all authors](#)

[Open Access](#) • Published: June 18, 2022

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

CONCLUSIONS

- **Fibromes**

- Peu de solutions médicales ➤ créneau pour de nouvelles thérapeutiques
- Relugolix en thérapie combinée
 - Amélioration des saignements
 - Amélioration des douleurs
 - Diminution du volume utérin
 - Sécurité osseuse
 - Effets indésirables 5 % (id placebo)

FIGO^{XXIV}

WORLD CONGRESS OF
GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

PARIS 2023



9–13 OCTOBER 2023

SAVE THE DATE



Merci pour votre attention !

