



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 avril 2016

estradiol et acétate de noréthistérone

ACTIVELLE, comprimés pelliculés

B/1 distributeur de 28 comprimés (CIP : 34009 348 799 4 4)

KLIOGEST, comprimés pelliculés

B/1 distributeur journalier de 28 comprimés (CIP : 34009 331 455 5 2)

NOVOFEMME, comprimés pelliculés

B/1 distributeur de 16 comprimés rouges et de 12 comprimés blancs (CIP : 34009 358 479 2 8)

TRISEQUENS, comprimés pelliculés

B/1 plaquette de 12 comprimés bleus, 10 comprimés blancs et 6 comprimés rouges (CIP : 34009 325 488 2 8)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	G03FA01 (estrogène et progestatif en association fixe) : ACTIVELLE, KLIOGEST et TRISEQUENS G03FB05 (progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle) : NOVOFEMME
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- Traitement hormonal substitutif (THS) ACTIVELLE et KLIOGEST : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. » NOVOFEMME : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. » TRISEQUENS : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. »- Ostéoporose post ménopausique ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués

	<p>dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »</p>
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale :</p> <p>ACTIVELLE (procédure de reconnaissance mutuelle) : 10/12/1998</p> <p>KLIOGEST (procédure nationale) : 1511/1988</p> <p>NOVOFEMME (procédure de reconnaissance mutuelle) : 18/01/2002</p> <p>TRISEQUENS (procédure nationale) : 24/12/1982</p> <p>Date du dernier rectificatif :</p> <p>30/10/2012 pour ACTIVELLE et NOVOFEMME</p> <p>03/12/2015 pour KLIOGEST et TRISEQUENS</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classe ATC	<p>2015</p> <p>G Système génito urinaire et hormones sexuelles</p> <p>G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale</p> <p>G03F Progestatifs et estrogènes en association</p> <p><i>Pour ACTIVELLE, KLIOGEST et TRISEQUENS</i></p> <p>G03FA Progestatifs et estrogènes <u>en association</u></p> <p>G03FA01 Noréthistérone et estrogène</p> <p><i>Pour NOVOFEMME</i></p> <p>G03FB Progestatifs et estrogènes, <u>pour administration séquentielle</u></p> <p>G03FB05 Noréthistérone et estrogène</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/04/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS restait important dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie et dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission dans leurs indications.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription des spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 Traitement hormonal substitutif (THS)

ACTIVELLE et KLIOGEST : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. »

NOVOFEMME : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. »

TRISEQUENS : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. »

3.1.2 Ostéoporose post ménopausique

ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS :

« Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant la période du 01/04/2009 au 31/03/2015).

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Tumeurs oestrogéno-dépendantes (cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire),
- Thrombo-embolie veineuse,
- Maladie coronarienne,
- Accident vasculaire cérébral ischémique.

Les risques importants potentiels sont les réactions d'hypersensibilité.

Au cours de cette période, le taux de reports de ces événements est resté stables. Ces risques continuent à faire l'objet d'un suivi de pharmacovigilance de routine.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (ajout interaction avec la ciclosporine) et 4.8 « Effets indésirables ». Il s'agit de modifications de formes et de précisions sur des risques déjà mentionnés dans le RCP.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), la spécialité ACTIVELLE a fait l'objet de 15350 prescriptions et la spécialité KLIOGEST de 4054 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données. Les spécialités NOVOFEMME et TRISEQUENS ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

Les données de vente de ces 4 spécialités en ville (aucune vente à l'hôpital) entre janvier 2014 et décembre 2015 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Nom du produit et dosage	Données de vente GERS (unité)	
	CMA 01/2014	CMA 01/2015
ACTIVELLE CPR BT28 X1	93 521	83 449
KLIOGEST CPR BT28	42 101	37 931
NOVOFEMME CPR BT28 X1	2038	1950
TRISEQUENS CPR BT28	13 623	12 049
TOTAL toute spécialité	151 283	135 379

CMA = cumul mobile annuel

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement substitutif hormonal, la prévention de l'ostéoporose de la femme ménopausée et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place des spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS dans la stratégie thérapeutique de ces deux maladies n'a pas été modifiée.

¹ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause. Rapport d'évaluation - 28 mai 2014.

² Haute Autorité de Santé. Fiche de Bon Usage - Les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 mai 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées

- ▀ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la Commission.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités (autres traitements hormonaux de la ménopause).
- ▀ Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

▀ Intérêt de santé publique :

Au moment de la ménopause, dans la population générale, la proportion de femmes se plaignant de troubles du climatère serait de plus de 50 %¹. Les bouffées de chaleur en constituent le symptôme le plus fréquent ; 1 femme sur 3 environ présente des sudations nocturnes. Cependant d'autres symptômes peuvent aussi être présents : sécheresse génitale ou, symptômes urinaires. La fréquence et la sévérité de ces symptômes diminuent avec le temps mais sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes.

En conséquence, eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées les THM ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

5.1.2 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

- ▀ L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- ▀ Uniquement pendant la durée du traitement, le rapport efficacité / effets indésirables est important en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres traitements hormonaux de la ménopause ayant la même indication).

► Ces spécialités sont des traitements de recours.

► Intérêt de santé publique

Du fait de sa prévalence élevée et de la gravité de ses conséquences, le poids de l'ostéoporose post-ménopausique est important en termes de santé publique. Compte tenu de la place des traitements hormonaux de la ménopause dans la prise en charge de l'ostéoporose, le nombre de patientes pour lesquelles les traitements hormonaux de la ménopause sont indiqués est très faible.

En conséquence, les THM n'ont pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS reste important dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps, notamment :

- avant d'instaurer ou de réinstaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose, ces traitements seront prescrits en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.