

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis 25 novembre 2015

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 603 8 1)

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 comprimés blancs et 14 comprimés gris (CIP : 34009 352 643 5 0)

CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 comprimés roses et 14 comprimés jaunes (CIP : 34009 343 852 4 7)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

DCI	CLIMASTON 1 mg/5 mg estradiol/dydrogestérone CLIMASTON 1 mg/10 mg : comprimé blanc : estradiol comprimé gris : estradiol/dydrogestérone CLIMASTON 2 mg/10 mg : comprimé rose : estradiol comprimés jaune : estradiol/dydrogestérone
Code ATC (2013)	CLIMASTON 1 mg/5 mg G03FA14 (progestatif et estrogène, association fixe) CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg : G03FB08. (progestatif et estrogène, association séquentielle)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« CLIMASTON 1 mg/5 mg Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. 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. CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles

datent d'au moins 6 mois.
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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 1 mg/5 mg : 6 mars 2001 (procédure de reconnaissance mutuelle) 1 mg/10 mg : 30 novembre 1999 (procédure de reconnaissance mutuelle) 2 mg/10mg : 9 juillet 1997 (procédure nationale) Rectificatif le 15/06/2015
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	CLIMASTON 1 mg/5 mg : G : Système génito urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F : Progestatifs et estrogènes en association G03FA : Progestatifs et estrogènes en association fixe G03FA14 : Dydrogéstérone et estrogène CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg : G : Système génito urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F : Progestatifs et estrogènes en association G03FB : Progestatifs et estrogènes pour association séquentielle G03FB08 : Dydrogéstérone et estrogène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} avril 2011.

Dans son dernier avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR des spécialités CLIMASTON 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, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission 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.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

CLIMASTON 1 mg/5 mg :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois.

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. »

CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

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

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2010 au 28 février 2015).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP¹ ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », et « contre-indications » ont été réalisées.
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), CLIMASTON a fait l'objet de 124 183 prescriptions.

CLIMASTON a été majoritairement prescrit dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (59% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place des spécialités CLIMASTON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹<http://agence-prd.anms.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68208043&typedoc=R&ref=R0264631.htm>
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

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 %². 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 CLIMASTON 1 mg/5 mg, CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg 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 cette spécialité est utilisée selon les préconisations de la Commission.

² ANAES/AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation, 11 Mai 2004

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 CLIMASTON 1 mg/5 mg, CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg 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 (cf annexe), notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer 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 ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation 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 et selon ses recommandations.

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