



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 mai 2016

progestérone

PROGESTOGEL 1 POUR CENT, gel pour application locale

1 tube aluminium verni de 80 g, code CIP : 34009 313 141 2 7

UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale

B/30 capsules (CIP : 3400932327515)

B/90 capsules (CIP : 3400935876782)

UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale

B/15 capsules (CIP : 3400934839962)

B/45 capsules (CIP : 3400935876843)

Laboratoire BESINS INTERNATIONAL

Code ATC (2014)	G03DA04 (progestérone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>PROGESTOGEL :</p> <p>« Pathologies mammaires bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none">- mastodynies,- traitement d'appoint des mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone.» <p>UTROGESTAN :</p> <p>«<u>Voie orale</u></p> <p>Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier:</p> <ul style="list-style-type: none">- syndrome prémenstruel,- irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation,- mastopathies bénignes,- préménopause,- traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). <p><u>Voie vaginale</u></p> <ul style="list-style-type: none">- substitution en progestérone au cours des insuffisances

	<p>ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes),</p> <ul style="list-style-type: none"> - supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), - supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, - en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse. <p>Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).»
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	PROGESTOGEL 1% : 30 octobre 1996 (procédure nationale) UTROGESTAN 100 mg : 15 janvier 1980 (procédure nationale) UTROGESTAN 200 mg : 16 avril 1999 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03D : Progestatifs G03DA : Dérivés pregnène 4 G03DA04 : Progestérone.

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/08/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de PROGESTOGEL était modéré dans les indications de l'AMM.

Dans ses dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010 et dans l'avis du 28 mai 2014 de réévaluation du SMR de l'indication « traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique) » dans le cadre de la réévaluation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, la Commission a considéré que le SMR de UTROGESTAN était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PROGESTOGEL :

« Pathologies mammaires bénignes :

- mastodynies,
- traitement d'appoint des mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone.»

UTROGESTAN :

«Voie orale

Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier:

- syndrome prémenstruel,
- irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation,
- mastopathies bénignes,
- préménopause,
- traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Voie vaginale

- substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes),
- supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV),
- supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation,

- en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas:

- d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 PROGESTOGEL

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle non comparative dont les données d'efficacité n'ont pas été retenues en raison de leur faible niveau de preuve¹.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 UTROGESTAN

Le laboratoire a fourni trois études publiées qui n'ont pas été retenues :

- une méta analyse² a étudié l'efficacité de la progestérone administrée selon différentes voies d'administration et différents dosages dans une indication hors AMM : la prévention de l'accouchement prématuré. Or l'AMM d'UTROGESTAN précise dans le paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » que « **l'utilisation d'UTROGESTAN au cours de la grossesse est réservée au premier trimestre et à la voie vaginale. UTROGESTAN n'est pas un traitement de la menace d'accouchement prématuré. Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique et des cas de cholestase gravidique ont été exceptionnellement rapportés lors de l'administration de progestérone micronisée au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse** »,
- deux études de faible niveau de preuve ont comparé l'efficacité du soutien lutéal par progestérone administrée par voie vaginale à l'absence de traitement au cours de cycles stimulés par gonadotrophines³ ou par clomiphène⁴. Ces deux études étant rétrospectives, dont une ne permettant pas de distinguer le soutien lutéal par progestérone sous forme de capsule ou de gel³, elles n'ont pas été retenues.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

¹ Dupuy A. Étude observationnelle en gynécologie libérale des mastodynies traitées par un gel de progestérone d'application locale. GENESIS. 2010 ; 150 :2-6

² Dodd JM. *et al.* Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7

³ Oktem M. *et al.* Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination. Gynecological Endocrinology 2014 ;30 :909-12.

⁴ Elguero S. *et al.* Does progesterone supplementation improve pregnancy rates in clomiphene citrate and intrauterine insemination treatment cycles? Gynecological Endocrinology 2015 ; 31 :229-32.

04.2 Tolérance

4.2.1 PROGESTOGEL

- ▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2014).
- ▀ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▀ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

4.2.2 UTROGESTAN

- ▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15 juillet 2008 au 30 novembre 2014).
- ▀ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

4.3.1 PROGESTOGEL

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), PROGESTOGEL a fait l'objet de 253 216 prescriptions. PROGESTOGEL a été majoritairement prescrit dans les mastodynies (65% des prescriptions) et dans les affections du sein (12%).

4.3.2 UTROGESTAN

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), UTROGESTAN a fait l'objet de 206 917 prescriptions : 147 741 pour UTROGESTAN 100 mg et 59 176 pour UTROGESTAN 200 mg. UTROGESTAN 100 mg a été principalement prescrit dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (48% à 60% des prescriptions selon les présentations). UTROGESTAN 200 mg a été principalement prescrit dans la stérilité (23%) et les troubles de la ménopause (12 à 25% selon les présentations).

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 PROGESTOGEL

Les données acquises de la science sur les mastodynies, les mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 avril 2010, la place de PROGESTOGEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

4.4.2 UTROGESTAN

Les données acquises de la science sur le traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique), syndrome prémenstruel⁵, irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation⁶, mastopathies bénignes, préménopause, substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), au cours de

⁵ Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3.

⁶ Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9.

cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation^{7,8},

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 avril 2010 et du 28 mai 2014, la place d'UTROGESTAN dans la stratégie thérapeutique de ces pathologies n'a pas été modifiée.

Les données acquises de la science concernant les menace d'avortement et la prévention d'avortement et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{9,10,11}. La recommandation du CNGOF « les pertes de grossesse »¹¹ précise, pour les fausses couches précoces : « il n'est recommandé ni supplémentation en vitamine, ni traitement par progestérone ou hCG, ni repos allongé en cas de grossesse intra-utérine chez une femme présentant des métrorragies ou des douleurs, qu'elles aient ou non un antécédent de fausse couche ». D'autre part, la progestérone n'est pas mentionnée dans la prise en charge des fausses couches précoces à répétition.

Le traitement par progestérone n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des menaces d'avortement et de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 28 avril 2010 et du 28 mai 2014 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 PROGESTOGEL : Pathologies mammaires bénignes (mastodynies, traitement d'appoint des mastopathies bénignes)

- ▮ Les pathologies mammaires bénignes peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROGESTOGEL reste modéré dans les indications de l'AMM.

5.1.2 UTROGESTAN, voie orale : Troubles liés à une insuffisance en progestérone, en particulier :

- **Syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, préménopause, mastopathies bénignes**

- ▮ Le syndrome prémenstruel, les irrégularités menstruelles, les mastopathies bénignes peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

⁷ Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156. Fertility. February 2013

⁸ La prise en charge du couple infertile. Recommandations pour la pratique clinique. CNGOF.2013

⁹ Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10.

¹⁰ Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12.

¹¹ CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique – les pertes de grossesse

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités UTROGESTAN 100 mg et 200 mg reste important dans les indications « Syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, préménopause, mastopathies bénignes ».

➤ **Traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique)**

- ▮ L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre.
- ▮ Cette spécialité est un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Il est recommandé d'associer un traitement progestatif au traitement estrogénique chez les femmes non hystérectomisées en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul. Il existe des alternatives thérapeutiques : autres traitements progestatifs.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Les progestatifs sont indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause uniquement chez les femmes non hystérectomisées en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul.

Ils ont donc, en association au traitement estrogénique, le même impact sur la santé publique que les spécialités associant un estrogène et un progestatif dans chacune des deux indications du traitement hormonal de la ménopause.

Cet intérêt est faible dans le traitement des symptômes de déficit en estrogènes et absent dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités UTROGESTAN 100 mg et 200 mg reste important dans l'indication « Cycle artificiel en association avec un estrogène » chez les femmes ménopausées non hystérectomisées et dans les limites définies pour l'utilisation des traitements estrogéniques auxquels elle est associée, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

5.1.3 UTROGESTAN, voie vaginale

Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).

➤ **Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation**

- ▮ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques
- ▮ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités **UTROGESTAN 100 mg et 200 mg** reste important dans les indications « Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation ».

➤ **En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse**

- ▮ Les avortements peuvent être à l'origine de complications, d'états dépressifs, d'altération de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique, le CNGOF ne recommandant aucun traitement.
- ▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la menace d'avortement ou de la prévention d'avortement à répétition.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités **UTROGESTAN 100 mg et 200 mg** est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse »

05.2 Recommandations de la Commission

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités **UTROGESTAN 100 mg et 200 mg** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « Voie orale : Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier: syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, mastopathies bénignes, préménopause, traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). Voie vaginale : substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation. Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas: d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale). »

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités **UTROGESTAN 100 mg et 200 mg** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « voie vaginale : En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse. »

▮ **Taux de remboursement proposés :**

PROGESTOGEL : 30%

UTROGESTAN : 65%

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Dans l'indication « Traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). » 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.

► Portée de l'avis

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à UTROGESTAN 100 mg et 200 mg dans l'indication « voie vaginale : En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse. » et au vu des raisons ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également :

- un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication,
- une application de son avis aux génériques d'UTROGESTAN.