

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*dydrogestérone***DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé**

B/10 (CIP : 34009 321 929 4 6)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC (2013)	G03DB01 (progestatif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	«- Troubles des règles : <ul style="list-style-type: none">○ irrégularités menstruelles postpubertaires ou préménopausiques,○ aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan,○ ménométrorragies. - Douleurs génitales : <ul style="list-style-type: none">○ syndrome prémenstruel○ dysménorrhée. - Endométriose. - Stérilité par insuffisance lutéale. - Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène). - Mastopathies bénignes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/08/1979 (procédure nationale) Rectificatif le 15/11/2010 complétant les rubriques vides « 4.3 Contre-indications », « 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et machines » et « 4.9 Surdosage ».
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 G03DB Dérivés prénadiène G03DB01 dydrogestérone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/06/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/01/2009, et dans l'avis du 28/05/2014 de réévaluation du SMR de l'indication « Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène) » dans le cadre de la réévaluation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, la Commission a considéré que le SMR de DUPHASTON était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- «- Troubles des règles :
 - o irrégularités menstruelles postpubertaires ou préménopausiques,
 - o aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan,
 - o ménométrorragies.
- Douleurs génitales :
 - o syndrome prémenstruel
 - o dysménorrhée.
- Endométriose.
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène).
- Mastopathies bénignes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude publiée¹ ayant comparé l'efficacité de DUPHASTON à celle de deux spécialités contenant de la progestérone micronisée dans la supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles de FIV.

Toutefois la supplémentation ayant été poursuivie jusqu'à 12 semaines de grossesse et l'AMM de DUPHASTON précisant que cette spécialité n'a pas d'indication pendant la grossesse, cette étude n'a pas été prise en compte.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 22 avril 2007 au 25 mars 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans la rubrique « contre-indications » (cf annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), DUPHASTON a fait l'objet de 265 480 prescriptions.

DUPHASTON a été principalement prescrit dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (15% des prescriptions), aménorrhées, sans précision (15%), la stérilité de la femme sans précision (7%) et les irrégularités menstruelles sans précision (6%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles des règles^{2,3}, douleurs génitales⁴ (syndrome prémenstruel, dysménorrhée), endométriose^{5,6}, stérilité par insuffisance lutéale^{7,8}, ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène) et mastopathies bénignes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/01/2009, la place de DUPHASTON 10 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, *et al.* Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil. Steril.* 2011 ; 6 : 1961-5

² 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.

³ Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N *et al.* Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. On behalf of the CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2010 ;152 : 133–7

⁴ Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3.

⁵ Management of women with endometriosis - Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE Endometriosis Guideline Development Group - September 2013

⁶ Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Issue 3.

⁷ CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique – 2010 - La prise en charge du couple infertile.

⁸ NICE clinical guideline 156 - Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued : February 2013.

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 21/01/2009 et du 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Troubles des règles : irrégularités menstruelles postpubertaires ou préménopausiques, aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, ménométrorragies

- ▮ Les troubles des règles peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « troubles des règles : irrégularités menstruelles postpubertaires ou préménopausiques, aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, ménométrorragies ».

5.1.2 Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée

- ▮ Les douleurs génitales peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention du syndrome prémenstruel, de seconde intention de la dysménorrhée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée ».

5.1.3 Endométriose

- ▮ Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « endométriose ».

5.1.4 Stérilité par insuffisance lutéale

- ▮ La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « stérilité par insuffisance lutéale ».

5.1.5 Mastopathies bénignes

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « mastopathies bénignes ».

5.1.6 Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène)

- ▮ 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 la spécialité DUPHASTON reste important dans l'indication « ménopause confirmée (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.

05.2 Recommandations de la Commission

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**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Dans l'indication « ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène) », 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.

ANNEXE

Ancien RCP	RCP au 15/11/2010
4.3. Contre-indications	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs, connues ou suspectées ; Saignement vaginal dont le diagnostic n'est pas posé ; En cas d'utilisation en prévention de l'hyperplasie endométriale (chez les femmes prenant des estrogènes) : contre-indications liées à l'utilisation d'estrogènes en association avec des progestatifs tels que la dydrogestérone.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines DUPHASTON n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage Des données limitées concernant le surdosage chez l'homme sont disponibles. La dydrogestérone a été bien tolérée après une prise orale (la dose maximale journalière prise à ce jour chez l'homme est de 360 mg). Il n'existe pas d'antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique. Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.