



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 Mars 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 29 avril 2006 (JO du 3 août 2007)

ACTIVELLE, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 348 799-4)

KLIOGEST, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 331 455-5)

NOVOFEMME, comprimé pelliculé
B/16 comprimés rouges et 12 comprimés blancs (CIP : 358 479-2)

TRISEQUENS, comprimé pelliculé
B/12 comprimés bleus, 10 comprimés blancs et 6 comprimés rouges (CIP : 325 488-2)

Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

ACTIVELLE :
Estradiol 1 mg/ acétate de noréthistérone 0,5 mg

KLIOGEST :
Estradiol 2 mg/ acétate de noréthistérone 1 mg

NOVOFEMME :
comprimé rouge : estradiol 1 mg
comprimés blanc : estradiol 1 mg/ acétate de noréthistérone 1 mg

TRISEQUENS :
comprimé bleu : estradiol 2 mg
comprimé blanc : estradiol 2 mg/ acétate de noréthistérone 1 mg
comprimé rouge : estradiol 1 mg

Code ATC (2011) : G03FA01

Liste I

Date des AMM :
ACTIVELLE : 10 décembre 1998 (procédure de reconnaissance mutuelle)
KLIOGEST : 15 novembre 1988 (procédure nationale)
NOVOFEMME : 18 janvier 2002 (procédure de reconnaissance mutuelle)
TRISEQUENS : 24 décembre 1982 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

ACTIVELLE, KLIOGEST :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

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. »

NOVOFEMME :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées ayant un utérus intact.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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. »

TRISEQUENS :

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

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. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2010) :

ACTIVELLE a fait l'objet de 31 000 prescriptions ; KLIOGEST a fait l'objet de 20 000 prescriptions ; NOVOFEMME a fait l'objet de 2 000 prescriptions ; TRISEQUENS a fait l'objet de 5 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

La Commission de la transparence ne se prononce pas sur le niveau de SMR de ces spécialités dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).

Le service médical rendu de ces spécialités reste inchangé dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)

Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) a fait l'objet de plusieurs mises au point et recommandations de l'Afssaps^{1,2,3,4}. Il y est précisé :

- « Actuellement aucune donnée issue d'essais randomisés ne permet de savoir si les risques associés au THM sont influencés ou non par le type d'estrogène (estrogènes conjugués équins, estradiol), ou par le type de progestatif (acétate de médroxyprogestérone,

¹ « Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif » Communiqué de synthèse - Afssaps, 3 décembre 2003.

² « Point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause » Afssaps/ANAES, 12 mai 2004.

³ Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

⁴ Afssaps « Traitement hormonal de la ménopause(THM) » Point d'information – février 2008.

lévonorgestrel, noréthistérone, progestérone, etc.), ou par la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), ou enfin par les modalités d'utilisation du progestatif »³

- « L'Afssaps rappelle qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM estroprogestatif. Ce risque a surtout été démontré avec certains traitements et pourrait varier en fonction du type de THM utilisé. L'étude française E3N suggère que le risque dépendrait de la nature du progestatif associé à l'estrogène et serait notamment plus faible avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone. »⁴

- « Le risque thrombo-embolique veineux lié au THM pourrait dépendre de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif d'après l'étude cas-témoin française ESTHER⁴. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM est administré par voie transdermique, excepté lorsque les estrogènes sont associés aux dérivés norpregnanes. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études. Il ne permet en aucun cas de conclure que la voie transdermique réduirait l'ensemble des autres risques induits par le THM, ni que ce traitement peut être prescrit en cas de risque majoré de maladie thrombo-embolique veineuse »³.

- « Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles. L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures :

- lorsque la patiente présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie
- lorsque la patiente présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soignée du rapport bénéfice/risque.

Chez les femmes ménopausées en bonne santé sans trouble du climatère et sans facteur de risque d'ostéoporose, la prescription de THM n'est pas recommandée »⁴.

- « le THM reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. Dans tous les cas, l'Afssaps rappelle que toutes les femmes traitées par THM doivent bénéficier d'une réévaluation régulière de leur traitement, au moins une fois par an. »⁴

Dans l'attente de la réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la Commission de la Transparence attire l'attention sur le choix du progestatif et de la voie d'administration de l'estrogène étant donné les résultats des études E3N et ESTHER et sur les spécialités fortement dosées en estrogènes, vu la recommandation de l'Afssaps d'utiliser la dose minimale efficace.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique