



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 janvier 2019

noréthandrolone

NILEVAR 10 mg, comprimé
B/30 (CIP : 34009 307 288 5 7)

Laboratoire NEITUM

Code ATC	A14AA09 (Androgènes, dérivés de l'androstane)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des aplasies médullaires »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23 septembre 1974 (AMM nationale) 19 octobre 1995 (Modification d'AMM, extension d'indication aux aplasies médullaires) 06 avril 1998 (Modification d'AMM, retrait d'indications) 30 septembre 2016 (procédure nationale, réévaluation)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	A A14 A14A A14AA A14AA09	Système digestif et métabolisme Agents anabolisants à usage systémique Stéroïdes anabolisants Dérivés de l'androstane noréthandrolone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 21/01/2011.

A noter que le laboratoire n'a pas soumis de dossier de renouvellement depuis l'avis de la commission du 22/11/2000.

Suite à une réévaluation par auto-saisine de l'ANSM, une nouvelle AMM a été approuvée le 30 septembre 2016. Cette nouvelle AMM n'a pas modifié l'indication du médicament mais a mis à jour le RCP en intégrant notamment les données de sécurité les plus récentes.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 22/11/2000, la Commission a considéré que le service médical rendu de NILEVAR restait important dans l'indication de «traitement des aplasies médullaires». Cet avis avait été établi dans l'attente de la réévaluation du service médical des spécialités de la classe.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des aplasies médullaires. »

03.2 Posologie

« La mise en route du traitement ne peut être décidée qu'après exploration hématologique soigneuse en milieu hospitalier spécialisé.

- Traitement d'attaque : 1 à 2 mg/kg/jour.
- Ce traitement doit être poursuivi à la même dose jusqu'à obtention de la réponse hématologique qui peut être longue (3 à 6 mois).

- Traitement d'entretien : lorsque la réponse hématologique est obtenue la posologie peut être réduite entre 0,25 et 0,5 mg/kg/jour. Le sevrage est parfois possible après quelques mois de traitement, mais certains malades restent dépendants des androgènes. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée susceptible de remettre en cause les évaluations précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19/10/2000 au 31/12/2015). Leur analyse ne met pas en évidence de nouveau signal.

► Le laboratoire a également fourni une analyse rétrospective française décrivant les événements hépatiques survenus chez les patients atteints d'anémie de Fanconi traités ou non par androgènes¹. Les résultats de cette étude ne sont pas présentés en raison de ses limites méthodologiques.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, les principales modifications du RCP (en date de la nouvelle AMM du 30/09/2016) ont été les suivantes :

4.2 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi

- Ajout de la précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique et de la nécessité du contrôle périodique de la fonction hépatique en cas de traitement répété ou prolongé.
- Mention de l'utilisation déconseillée en cas d'intolérance au galactose, déficit en lactase, ou syndrome de malabsorption du glucose ou galactose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

- Mention de l'atteinte de la fonction reproductive masculine (oligospermie et azoospermie) en cas de traitement. La reprise de la spermatogénèse survient 4 à 12 mois après l'arrêt de traitement voire plus longtemps en cas de traitement prolongé.
- Mention de l'atteinte réversible de la fertilité chez la femme par effet anti-estrogénique (dysovulation, irrégularité menstruelle, aménorrhée).

4.8 Effets indésirables

- Ajout des effets indésirables **fréquents** suivants : « élévation des transaminases, bilirubine, BSP, phosphatases alcaline » et « augmentation de poids et de la masse musculaire ».
- Ajout des effets indésirables **très rares** suivants : « troubles de la puberté, trouble de la fonction thyroïdienne », « diabète insulino-dépendant », « excitation psychomotrice (agitation, irritabilité, anxiété, humeur dépressive) », « thrombose veineuse profonde ou superficielle, thrombose carotidienne et artérielle », « accident ischémique transitoire, angor instable, infarctus myocarde », « pancréatite aigüe », « nausées, vomissements », « ulcération cutanée », « atrophie des testicules, oligospermie ou azoospermie », « gynécomastie, écoulement mammaire », « céphalées fièvre ».

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

1 Masserot-Lureau C, Adoui N, Degos F et al. Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients, Am J Hematol. 2012 ; 87: 547-9

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel été 2018), NILEVAR n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'aplasie médullaire et les modalités de prise en charge ont été prises en compte^{2,3,4,5,6}

Le protocole national de diagnostic et de soins² (PNDS) élaboré en 2009 avait mis à jour la place des androgènes dans la stratégie thérapeutique de l'aplasie médullaire depuis la dernière évaluation par la Commission le 22 novembre 2000. Ce protocole précise que la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire et est réservée aux formes sévères du sujet jeune (< 45 ans) ayant un donneur HLA compatible.

Lorsqu'elle n'est pas réalisable, le traitement immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire (SAL) + ciclosporine est le traitement de référence. Les androgènes peuvent être utilisés chez les patients non éligibles à la greffe, en cas d'aplasie médullaire réfractaire ou répondant partiellement aux immunosuppresseurs. Dans l'anémie de Fanconi, les androgènes peuvent être indiqués en attente de l'identification d'un donneur de moelle, en l'absence de donneur familial disponible^{2,6}. Ce PNDS est en cours d'actualisation.

Les recommandations anglaises² de 2009 actualisées³ en 2015 et allemandes⁴ de 2012 réservant l'utilisation des androgènes aux patients en aplasie médullaire non éligibles à une greffe de cellules souches allogéniques et après échec ou en cas d'intolérance aux traitements immunosuppresseurs sont en ligne avec les recommandations françaises¹ de 2009.

Récemment, l'eltrombopag (REVOLADE) a démontré une efficacité et est devenu le traitement symptomatique de référence de l'aplasie médullaire acquise sévère (avis de la CT du 07/09/2016), chez les patients adultes en aplasie médullaire et réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique.

Après échec d'un traitement par REVOLADE, en raison de son meilleur profil de tolérance et notamment de son plus faible potentiel virilisant, le danazol (DANATROL) dont l'utilisation est hors-AMM dans le traitement des aplasies médullaires est à privilégier selon avis d'experts.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, NILEVAR n'a désormais plus sa place dans la prise en charge des formes sévères d'aplasie médullaire en association au sérum anti-lymphocytaire (SAL).

La place de NILEVAR est marginale dans le traitement des aplasies médullaires et est désormais restreinte aux patients inéligibles à la greffe, réfractaires ou répondant partiellement aux immunosuppresseurs, non éligibles ou en échec à un traitement par REVOLADE et DANATROL (hors-AMM).

La Commission souligne que ce positionnement en dernière intention pourra être revu si besoin, dès publication de l'actualisation des recommandations du PNDS.

²HAS, PNDS - Guide ALD - Aplasies médullaires, février 2009. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_778579/fr/ald-n-2-aplasies-medullaires

³ Marsh J, Ball S, Cavenagh J, Darbyshire P et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic Anaemia, British Journal of Haematology, 2009; 147: 43–70

⁴ Killick S, Bown N, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic Anaemia, British Journal of Haematology, 2016; 172 : 187–207

⁵ Schrezenmeier H, Brummendorf T, Deeg H et al. Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia, Onkopedia guidelines, May 2012

⁶ Dufour C, How I manage patients with Fanconi anaemia, British Journal of Haematology, 2017; 178(1):32-47

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'aplasie médullaire est une pathologie rare et grave pouvant engager le pronostic vital des patients.
- ▮ NILEVAR entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ NILEVAR est désormais un traitement de dernière intention dans le traitement de l'aplasie médullaire chez les patients non éligibles à la greffe allogénique de cellules souches.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NILEVAR est faible dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 15 %

▮ Conditionnement

Le conditionnement n'est pas adapté au traitement d'attaque de l'aplasie médullaire. Il serait souhaitable de disposer d'un dosage adapté au traitement de l'adulte et d'un conditionnement complémentaire (conditionnement minimum de 60 ou 120 comprimés).

Version précédente du RCP (approuvée lors du dernier changement d'exploitant le 12/06/2015)	Version en vigueur du RCP (nouvelle AMM du 30/09/2016)
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Le produit doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale, en raison du risque de rétention hydro-électrolytique. - Eviter le traitement en cas d'hypercalcémie. Surveillance de la cholestérolémie, de la glycémie et du bilan hépatique. - Les anabolisants stéroïdiens sont interdits chez les sujets pratiquant une activité sportive de compétition (Loi du 28 juin 1989). - L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage. <u>Population pédiatrique</u> - Chez l'enfant, l'androgénothérapie doit être utilisée avec précaution et uniquement prescrite par des spécialistes en raison de ses effets sur la maturation osseuse. - Par ailleurs, du fait du risque de virilisation, l'indication du traitement	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Le produit doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale faible à modérée, en raison du risque de rétention hydro-électrolytique. Le produit doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique, en raison de la possible hépatotoxicité des stéroïdes anabolisants oraux. Il faut arrêter le traitement en cas de complications tumorales hépatiques, même d'allure bénigne, ictère, atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques. Un contrôle de la fonction hépatique est recommandé périodiquement en cas de traitement répété ou prolongé. - Eviter le traitement en cas d'hypercalcémie. Surveillance de la cholestérolémie, de la glycémie et du bilan hépatique. - Les anabolisants stéroïdiens sont interdits chez les sujets pratiquant une activité sportive de compétition (Loi du 28 juin 1989). - L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopages. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). <u>Population pédiatrique</u> - Chez l'enfant, l'androgénothérapie doit être utilisée avec précaution et uniquement prescrite par des spécialistes en raison de ses effets sur la maturation osseuse. Par ailleurs, du fait du risque de virilisation, l'indication du traitement doit être

doit être portée avec précaution chez la fillette pré-pubère.	portée avec précaution chez la fillette pré-pubère.			
4.6. Grossesse et allaitement	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement			
<u>Grossesse</u>	<u>Grossesse</u>			
Contre-indiquée chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir en raison des risques virilisants sur la femme et le fœtus.	Nilevar® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir en raison des risques virilisants sur la femme et le fœtus.			
<u>Allaitement</u>	<u>Allaitement</u>			
Contre-indiqué en cas d'allaitement.	Nilevar® est contre-indiqué en cas d'allaitement en raison des risques virilisants chez le nouveau-né (le produit étant excrété dans le lait maternel)			
	<u>Fertilité</u>			
	Chez l'homme, les stéroïdes anabolisants affectent la fonction reproductive masculine provoquant une oligospermie ou une azoospermie. La spermatogénèse reprend progressivement 4 à 12 mois après l'arrêt des anabolisants stéroïdiens, mais peut exceptionnellement persister plus longtemps après l'arrêt en cas d'exposition prolongée aux anabolisants.			
	Chez la femme, la fertilité peut également être réduite réversiblement par effet anti-estrogénique (dysovulation, irrégularité menstruelle ou même aménorrhée).			
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables			
- Effets androgéniques généralement réversibles à l'arrêt du traitement : acné, séborrhée, troubles de la libido. - Effets androgéniques irréversibles chez la femme et l'enfant : masculinisation avec hirsutisme, modifications du timbre de la voix, chute des cheveux. - Effets anti-ostrogéniques : irrégularités menstruelles, dysovulation, aménorrhée. - Effets métaboliques : - diminution de la tolérance aux glucides - possibilité d'augmentation du cholestérol et des triglycérides - possibilité d'hépatite cholestatique	Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
	Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, agranulocytose, thrombopénie,
	Troubles endocriniens			Troubles de puberté Troubles de fonction thyroïdienne
	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation du cholestérol et des triglycérides Hypercalcémie possible (surtout chez les sujets	Diabète insulino-dépendant

• Effets sur l'équilibre hydro-électrolytique • Risque d'œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une affection cardiaque, rénale ou hépatique • Une hypercalcémie est possible, surtout chez les sujets alités. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr			alités) Diminution de la tolérance aux glucides Rétention hydro-sodée	
	Troubles Psychiatriques			Excitation psychomotrice (agitation, irritabilité, anxiété, humeur dépressive)
	Affections cardio-vasculaires	Hypertension, œdème (liés à la rétention hydrosodée)		Thrombose veineuse profonde, thrombose superficielle, thrombose carotidienne artérielle Accident ischémique transitoire, angor instable, infarctus du myocarde
	Troubles respiratoires et pulmonaires			Voix rauque**
	Troubles du système gastro-intestinal			Pancréatite aiguë Nausées, vomissements (cas d'ingestion de stéroïdes anabolisants)
	Affections hépatobiliaires	Elévation des transaminases, bilirubine, BSP, phosphatases alcaline	Hépatite cholestatique	
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, séborrhée*, Hirsutisme**		Ulcération cutanée

		Alopécie**		
	Troubles de l'appareil reproducteur et sein	Troubles de la libido*		Atrophie testicules, oligospermie azoospermie* Irrégularités menstruelles* dysovulation, aménorrhée* Gynécomastie* Ecoulement mammaire*
	Troubles généraux	Augmentation de poids et de la masse musculaire (liée à l'effet anabolisant)		Céphalées, fièvre
* Effets androgéniques ou anti-estrogénique qui sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement (acné, troubles de la libido). **certains effets androgéniques peuvent être irréversibles chez la femme et l'enfant : masculinisation avec hirsutisme, modifications du timbre de la voix, chute des cheveux. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.				
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques			
<u>Absorption</u>	<u>Absorption</u>			
La noréthandrolone est bien absorbée après administration orale.	La noréthandrolone est bien absorbée après administration orale.			
<u>Distribution</u>	<u>Distribution</u>			
Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques.	Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques.			
La noréthandrolone traverse la barrière placentaire.	La noréthandrolone traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait			

<u>Biotransformation</u> Son métabolisme hépatique aboutit à la formation d'un métabolite principal, la 19-nor-pregnanetriol, après réactions de réduction et d'hydroxylation. <u>Élimination</u> L'élimination est essentiellement urinaire.	(contre-indication en cas de grossesse et allaitement – voir rubrique 4.6). <u>Biotransformation</u> Son métabolisme hépatique est rapide (demi-vie courte) et aboutit à la formation d'un métabolite principal, la 19-nor-pregnanetriol, après réactions de réduction et d'hydroxylation. <u>Élimination</u> L'élimination est essentiellement urinaire (90%).
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II Prescription initiale hospitalière.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.