

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2005

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 14 comprimés blancs et 14 comprimés gris : 352 643-5

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28 comprimés : 356 603-8

CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 14 comprimés rose et 14 comprimés jaune : 343 852-4

Laboratoire SOLVAY PHARMA

estradiol / dydrogestérone

Liste I

Date des AMM :

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé – 06 mars 2001

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé – 30 novembre 1999

CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé – 09 juillet 1997

AMM modifiées le 8 décembre 2004

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription suite à une modification de RCP

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ANCIEN RCP	NOUVEAU RCP (08/12/04)
4.1 Indications thérapeutiques	
CLIMASTON 1 mg/5 mg : Traitement hormonal substitutif (THS) pour la correction des symptômes de carence estrogénique chez les femmes non-hystérectomisées. CLIMASTON 1 mg/5 mg ne doit être utilisé que chez les femmes en ménopause confirmée (plus de 12 mois après les dernières règles spontanées). Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes non-hystérectomisées à risque de fractures. CLIMASTON 1 mg/10 mg : Hormonothérapie substitutive pour la correction des symptômes de déficit en estrogènes liés à la ménopause naturelle ou artificielle. Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. L'administration de ce médicament est réservée aux femmes non hystérectomisées. CLIMASTON 2 mg/10 mg : Association d'un estrogène et d'un progestatif : correction des carences estrogéniques dans le cadre d'un cycle artificiel : ménopause naturelle ou artificielle : troubles vasomoteurs (bouffées vasomotrices), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie...) liés à la ménopause. Prévention de la perte de masse osseuse par carence estrogénique primitive ou secondaire.	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. CLIMASTON 1 mg/5 mg ne doit être utilisé que chez les femmes en ménopause confirmée (plus de 12 mois après les dernières règles spontanées). 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le libellé est différent mais la posologie reste de 1 comprimé par jour, de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.

4.3 Contre-indications

CLIMASTON 1 mg/5 mg :

- Accident thrombo-embolique veineux (TEV) documenté (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) en évolution pendant les deux dernières années.
- Antécédents de TEV à répétition ou thrombophilie connue chez une patiente qui n'est pas déjà sous traitement anticoagulant (voir Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein, cancer de l'endomètre ou autre néoplasie hormonodépendante.
- Atteinte hépatique aiguë ou chronique et antécédents d'atteinte hépatique sans normalisation des tests hépatiques.
- Accident vasculaire cérébral.
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants.

CLIMASTON 1 mg/10 mg :

- femme enceinte ou grossesse présumée,
- allaitement,
- cancer du sein connu, suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- tumeur estrogéno-dépendante connue ou suspectée,
- hémorragie vaginale non diagnostiquée,
- accident thrombo-embolique récent ou en évolution,
- atteinte hépatique sévère ou chronique, ou antécédent d'affection hépatique sans retour à la normale des paramètres biologiques hépatiques,
- hypersensibilité connue à l'un des composants.

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre),
- Hémorragie génitale non diagnostiquée,
- **Hyperplasie endométriale non traitée,**
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde),
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques,
- Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients,
- **Porphyrisme.**

CLIMASTON 2 mg/10 mg : Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes : • tumeurs malignes du sein et de l'utérus (endomètre), • hémorragies génitales non diagnostiquées, • affections hépatiques sévères ou récentes, • accidents ou antécédent thrombo-emboliques veineux documentés, • accident thromboembolique artériel en évolution. Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes : • tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome), • endométriose, • cardiopathies emboligènes, • accidents vasculaires cérébraux, • pathologie oculaire d'origine vasculaire, • tumeurs hypophysaires à prolactine, • diabète, • hypertriglycémie, • lupus, syndrome des antiphospholipides et vascularites évolutives, • cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse.	
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	
	Nombreuses modifications avec mises en garde particulières sur : • Hyperplasie endométriale • Cancer du sein • Accidents thrombo-emboliques veineux • Maladie coronarienne • Accidents vasculaires cérébraux • Cancer des ovaires

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Précautions d'emploi :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anti-convulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

4.8 Effets indésirables

Nombreuses modifications avec, outre la présentation des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et des effets indésirables de la classe des estroprogestatifs, l'ajout de données sur le cancer du sein et le cancer de l'endomètre.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

estradiol / dydrogestérone

1.2. Indications

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.

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé

CLIMASTON 1 mg/5 mg ne doit être utilisé que chez les femmes en ménopause confirmée (plus de 12 mois après les dernières règles spontanées).

1.3. Posologie

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un autre traitement hormonal substitutif combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Chez les femmes traitées préalablement par un THS cyclique ou continu séquentiel, le traitement doit commencer le jour suivant la fin du traitement précédent.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4 du RCP : Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé :

CLIMASTON 1 mg/5 mg est un THS combiné continu.

La posologie est d'un comprimé par jour. CLIMASTON 1 mg/5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.

CLIMASTON 1 mg/5 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

Initiation du traitement par CLIMASTON 1 mg/5 mg :

Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par CLIMASTON 1 mg/5 mg 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement.

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

CLIMASTON 1 mg/10 mg est un THS continu séquentiel.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

Prendre 1 comprimé par jour pendant 28 jours dans l'ordre suivant :

- les 14 premiers jours, prendre 1 comprimé contenant de l'estradiol,
- puis les 14 jours suivants, 1 comprimé contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone.

Un nouveau cycle commence dès le 29^{ème} jour, le traitement sera donc ininterrompu et continu. CLIMASTON 1 mg/10 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

Commencer par prendre les comprimés blancs situés en regard de la flèche 1. Prendre ensuite les comprimés situés en regard de la flèche 2.

CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

CLIMASTON 2 mg/10 mg est un THS continu séquentiel.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

Prendre 1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs en commençant par les comprimés roses pendant 14 jours, puis en continuant avec les comprimés jaunes pendant 14 jours.

A la fin des 28 jours de traitement, enchaîner directement avec les 28 jours de traitement suivants sans interruption.

Traitement des symptômes post-ménopausiques

Climaston 1 mg/10 mg, Climaston 2 mg/10 mg :

Le traitement commence en général avec CLIMASTON 1 mg/10 mg. Ensuite, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels selon l'efficacité ou la réponse au traitement. Si les troubles liés au déficit estrogénique ne sont pas améliorés, le dosage peut être augmenté en utilisant CLIMASTON 2 mg/10 mg.

Prévention de l'ostéoporose

Le THS pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique doit prendre en compte les effets attendus sur la masse osseuse qui sont dose-dépendants (voir rubrique 5.1 du RCP : Propriétés pharmacodynamiques) et la tolérance individuelle au traitement.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
G03 : HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
G03F : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION
G03FA : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION
G03FA14 : Dydrogestérone et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les associations fixes d'estrogène + progestatif par voie orale ayant les mêmes indications :

ACTIVELLE

AVADENE 1 mg/0,025 mg

AVADENE 2 mg/0,025 mg

CLIMENE

DIVINA

DUOVA 1 mg/2,5 mg

DUOVA 1 mg/5 mg

DUOVA 2 mg/5 mg

KLIOGEST

NOVOFEMME

SUCCESSIA 1 mg/0,025 mg

SUCCESSIA 1 mg/0,05 mg

TRISEQUENS

Ces associations fixes d'estrogène + progestatif par voie orale n'ont pas l'indication ostéoporose post-ménopausique :

CLIMODIENE 2 mg/2 mg

DIVISEQ

NAEMIS

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : KLIOGEST (Base taxe 2003)

Les plus économiques en coût de traitement : CLIMASTON 1 mg/10 mg,
CLIMASTON 2 mg/10 mg,
CLIMASTON 1 mg/5 mg.

Les derniers inscrits avec l'indication ostéoporose post-ménopausique :
SUCCESSIA 1 mg/0,025 mg
SUCCESSIA 1 mg/0,05 mg (JO du 20 novembre 2002)

Le dernier inscrit sans l'indication ostéoporose post-ménopausique :
NAEMIS (JO le 08 janvier 2003).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, sous forme d'association fixe ou non fixe, quelle que soit la voie d'administration.

3 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis 1998, plusieurs études menées à l'étranger ont montré qu'un certain nombre de complications liées au traitement hormonal substitutif (THS) pouvaient entraîner une augmentation du nombre de cancers du sein, d'accidents coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents thrombo-emboliques veineux.

Les autorités sanitaires françaises se sont interrogées sur la validité des résultats de ces études étrangères dans le contexte français.

En décembre 2003, sur la base de deux études cliniques (WHI réalisée aux Etats-Unis et MWS réalisée en Angleterre), les indications des THS ont été limitées :

- aux troubles du climatère, pendant une durée la plus courte possible,
- et
- en seconde intention à la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque de fracture élevé, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère.

La modification du RCP de CLIMASTON est la conséquence de cette limitation.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

Les troubles liés à une carence en estrogène peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire, vertébral et/ou fémoral. Ces fractures peuvent conduire à un état d'invalidité et compromettre le pronostic vital (fracture du col fémoral).

CLIMASTON entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention pour les troubles du climatère. CLIMASTON est un médicament de seconde intention pour l'ostéoporose.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par CLIMASTON est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Inchangé par rapport aux précédents avis de Transparence (ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Après la ménopause, chez les femmes souffrant de troubles du climatère (bouffées de chaleur,...) avec un retentissement sur leur qualité de vie, un traitement hormonal substitutif (THS) peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible, avec une information claire sur les risques et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque au moins une fois par an. (Communiqué de synthèse de l'afssaps du 3 décembre 2003 : Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif).

Le THS est composé d'estrogène et, chez les femmes non hystérectomisées, d'un progestatif au moins 12 jours par mois.

L'épargne fracturaire n'est pas démontrée, à long terme, pour les THS. Il n'est donc pas recommandé de prescrire un THS avec ce seul objectif, c'est à dire en l'absence de trouble du climatère.

La prescription d'un THS est, par contre, envisageable chez les femmes qui, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère, présentent des facteurs de risque d'ostéoporose ou des facteurs de risque de fracture. Dans ce cas, elle ne sera envisagée qu'en seconde intention, chez des femmes avec une densité minérale osseuse inférieure à -1, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux biphosphonates et au raloxifène, et en fonction de la gravité de l'ostéopénie ou en cas d'ostéoporose.

La calcithérapie et la vitamine D peuvent être envisagées, au sein de règles hygiéno-diététiques, afin d'éviter l'installation d'une carence calcique.

(Point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Afssaps/Anaes – 12 mai 2004).

4.4. Population cible

D'après une enquête réalisée par la Sofres pour l'Anaes en avril 2004, 25,5 % des femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans prenaient un THS en décembre 2003. Entre février 2004 et février 2005, les ventes de THS ont diminué de plus de 35 % (EPPM – Dorema). De ce fait, le pourcentage de femmes ménopausées prenant un THS est maintenant plutôt de l'ordre de 16 %.

D'après les données de l'INED, au 1^{er} janvier 2003, près de 9 millions de femmes étaient âgées de 45 à 70 ans en France.

Sur ces bases, le nombre de femmes prenant un THS en France est de près de 1,4 million de femmes.

D'après les données issues de THALES ou de la cohorte E3N, environ 20 % des femmes traitées sont sous estrogènes seuls.

Sur ces bases, la population cible de CLIMASTON est au maximum de 1,1 million de femmes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Conditionnement : adapté à la posologie

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %