

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

8 juin 2005

LUTENYL 3,75 mg, comprimé
Boîte de 14 comprimés – code CIP : 365 572-4

Laboratoire THERAMEX

nomegestrol (acetate de)

Liste I

Date de l'AMM : 10/09/2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nomegestrol (acetate de)

1.2. Originalité

LUTENYL 3,75 mg est un complément de gamme. LUTENYL en comprimé dosé à 5 mg est inscrit 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 depuis 1985.

1.3. Indications

En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.

1.4. Posologie

Voie orale.

La posologie habituelle est de 1 comprimé de LUTENYL 3,75 mg par jour, 12 à 14 jours par mois.

Toutefois les modalités de traitement y compris la durée doivent être individuellement adaptées en fonction des symptômes cliniques, de la posologie de l'estrogène associé et de la réponse au traitement.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spotting et de saignements.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

G	: système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	: hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03D	: progestatifs
G03DB	: dérivés prénadiène
G03DB04	: Nomégestrol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit de l'ensemble des progestatifs administrés par voie orale, ayant l'indication ménopause. Certains principes actifs existent déjà avec différents dosages et notamment un dosage faible.

Chlormadinone :

- LUTERAN 10 mg et ses génériques
- LUTERAN 2 mg et ses génériques
- LUTERAN 5 mg et ses génériques

dydrogestone :

- DUPHASTON 10 mg,

Lynestrenol :

- ORGAMETRIL

Médrogestone :

- COLPRONE 5 mg

Nomégestrol :

- GYNOLUTENYL 5 mg,
- LUTENYL 5 mg,

Norethistérone :

- PRIMOLUT-NOR

Progestérone :

- MENAËLLE
- UTROGESTAN 100 mg et ses génériques
- UTROGESTAN 200 mg et ses génériques

Promégestone :

- SURGESTONE 0,125 mg et ses génériques
- SURGESTONE 0,250 mg et ses génériques
- SURGESTONE 0,500 mg et ses génériques

Médroxyprogestérone :

- GESTORAL

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
LUTENYL 5 mg

- les plus économiques en coût de traitement médicamenteux :
Chlormadinone SANDOZ 10 mg
Chlormadinone TEVA 10 mg
Chlormadinone MERCK 10 mg
AURELA 10 mg
- les derniers inscrits :
AURELA 5 et 10 mg (JO : 21 avril 2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres progestatifs, sous forme d'association fixe avec un œstrogène, par voie orale.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le programme de développement clinique a été réalisé avec l'association fixe de NAEMIS commercialisé depuis janvier 2003 (estradiol 1,5 mg + acétate de nomégestrol 3,75 mg).

3.1. études de pharmacocinétique

Deux études de pharmacocinétique réalisées avec l'association estradiol (1,5 mg/jour, 24 jours sur 28) + acétate de nomégestrol (3,75 mg/jour pendant 11 jours sur 24) ont montré :

- la bioéquivalence entre l'acétate de nomégestrol comprimé dosé à 3,75 mg et l'association fixe de NAEMIS (estradiol 1,5 mg + acétate de nomégestrol 3,75 mg),
- l'indépendance de la biodisponibilité de l'acétate de nomégestrol par rapport à la formulation de l'estradiol donné simultanément (comprimé, gel ou patch).

3.2. Efficacité

Dix études cliniques ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acétate de nomégestrol comprimé dosé à 3,75 mg sur l'hyperplasie endométriale : 4 études versus placebo, 2 études non comparatives et 4 études cliniques réalisées versus comparateur.

Au total, le laboratoire confirme que plus de 300 biopsies ont été évaluables après 1 an de traitement et plus de 150 après 2 ans de traitement (Cf. directive du CPMP « point to consider on HRT » 1997).

Le laboratoire n'a détaillé les résultats que des 4 études cliniques réalisées versus comparateur.

Il s'agissait d'études randomisées, en double aveugle ayant comparé après 13 cycles de 28 jours :

- NAEMIS, association fixe par voie orale d'estradiol 1,5 mg / jour + acétate de nomégestrol 3,75 mg / jour qui est commercialisée depuis janvier 2003,
- TRISEQUENS, association par voie orale de 17 β estradiol (2 mg/ jour pendant 22 jours puis 1 mg/jour pendant 6 jours) et d'acétate de noréthistérone (1 mg/jour pendant 12 jours sur 28), également commercialisée.

L'objectif du traitement par progestatif étant de prévenir la survenue d'hyperplasie endométriale, seuls les résultats sur l'endomètre ont été détaillés.

Nombre de patientes incluses dans chaque étude :

n	NAEMIS	TRISEQUENS
Etude A	67	60
Etude B	25	19
Etude C	160	159
Etude D	16	15

3.2.1. Etude A

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de l'association estradiol + acétate de nomégestrol (NAEMIS) à celle de TRISEQUENS, notamment sur les profils de saignement, les effets sur l'endomètre (biopsie) et la tolérance clinique et biologique.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour la fréquence de survenue :

- d'hémorragie de privation (87,7 % sous NAEMIS et 89,6 % sous TRISEQUENS),
- d'hyperplasie de l'endomètre : aucune hyperplasie de l'endomètre n'a été observée. La plupart des biopsies ont montré un endomètre sécrétoire (91 % sous NAEMIS et 77 % sous TRISEQUENS).

La diminution du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges a été significativement plus faible sous NAEMIS que sous TRISEQUENS.

3.2.2. Etude B

L'objectif de cette étude était de comparer la tolérance biologique de l'association estradiol + acétate de nomégestrol (NAEMIS) à celle de TRISEQUENS, notamment sur les fractions lipidiques, et d'évaluer les profils de saignement, les effets sur l'endomètre et la tolérance clinique et biologique.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour la fréquence de survenue :

- d'hémorragie de privation (94,8 % sous NAEMIS et 94,4 % sous TRISEQUENS),
- d'hyperplasie de l'endomètre : aucune hyperplasie de l'endomètre n'a été observée. La plupart des biopsies ont montré un endomètre sécrétoire (88 % sous NAEMIS et 55 % sous TRISEQUENS).

3.2.3. Etude C

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de l'association estradiol + acétate de nomégestrol (NAEMIS) à celle de TRISEQUENS, notamment sur les profils de saignement, les effets sur l'endomètre (biopsie) et la tolérance clinique et biologique.

Une hémorragie de privation est intervenue après un cycle de traitement dans 88,2 % des cas sous NAEMIS et dans 95,3 % des cas sous TRISEQUENS ($p < 0,0001$).

Aucune hyperplasie de l'endomètre n'a été observée. La plupart des biopsies ont montré un endomètre sécrétoire (87 % sous NAEMIS et 84 % sous TRISEQUENS).

L'augmentation de l'épaisseur endométriale mesurée par échographie endo-vaginale a été significativement plus importante sous TRISEQUENS (+ 2,52 mm) que sous NAEMIS (+1,64 mm) – $p = 0,03$.

Dix-neuf femmes du groupe TRISEQUENS ont eu une épaisseur endométriale supérieure à 8 mm, versus dix femmes du groupe NAEMIS¹.

3.2.4. Etude D

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de l'association estradiol + acétate de nomégestrol (NAEMIS) à celle de TRISEQUENS, notamment sur les profils de saignement et la tolérance clinique et biologique.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour la fréquence de survenue d'une hémorragie de privation (92,3 % sous NAEMIS et 85,7 % sous TRISEQUENS), ni sur l'épaisseur endométriale mesurée par échographie transvaginale.

Parmi les 3 femmes ayant eu une biopsie avant et près 1 an de traitement, il a été observé 2 fois un endomètre sécrétoire et la 3^e biopsie a été blanche.

3.3. Effets indésirables

Dans les 4 études, aucune différence n'a été observée entre les traitements en termes d'incidence d'effet indésirable ni de pourcentage de femmes ayant arrêté prématurément leur traitement.

¹ D'après Granberg et al. [Maturitas 27 (1997) 35 – 40], une pathologie endométriale est plus fréquemment retrouvée chez les femmes ayant une épaisseur endométriale supérieure à 8 mm.

D'après la « guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of hormone replacement therapy » dont un projet a été publié par l'emea en janvier 2005, les femmes ayant une épaisseur endométriale supérieure à 5 mm ne doivent pas continuer l'étude ou leur biopsie doit être contrôlée. L'échographie endo-vaginale n'est pas recommandée pour mesurer l'épaisseur endométriale.

Dans l'étude D, la modification du poids a été significativement différente entre les groupes : perte de poids de 0,42 kg sous TRISEQUENS et prise de poids de 0,94 kg sous NAEMIS ($p=0,05$). L'évolution de la pression artérielle systolique a été significativement différente entre les groupes : diminution de 6,26 mm Hg sous NAEMIS et augmentation de 8,92 mm Hg sous TRISEQUENS ($p=0,005$). Les effectifs de cette étude étant très limités, la pertinence de ces résultats reste à prouver.

3.4. Conclusion des études cliniques

L'évaluation du rapport efficacité / effets indésirables de LUTENYL 3,75 mg repose sur 4 études cliniques randomisées, double aveugle, ayant comparé deux associations fixes par voie orale : NAEMIS association d'estradiol 1,5 mg / jour + acétate de nomégestrol 3,75 mg / jour versus TRISEQUENS, association de 17 β estradiol (2 mg/ jour pendant 22 jours puis 1 mg/jour pendant 6 jours) + acétate de noréthistérone (1 mg/jour pendant 12 jours sur 28).

L'évaluation a porté sur le taux d'hyperplasie endométriale : aucune hyperplasie de l'endomètre n'a été observée, dans aucune de ces 4 études qui ont inclus 268 femmes sous NAEMIS. Dans une des études portant sur 319 femmes, l'augmentation de l'épaisseur endométriale mesurée par échographie endo-vaginale a été significativement plus importante sous noréthistérone que sous NAEMIS.

Le profil de tolérance a été comparable dans les 2 groupes de traitement.

La commission aurait souhaité disposer d'études comparant le nomégestrol, associé à de l'estradiol administré par voie extra-digestive, à la progestérone (ou un dérivé proche) et sur de plus grands effectifs.

3.5. Résumé de publications récentes avec les THS

3.5.1. E 3N

E 3N est une étude épidémiologique française qui a concerné près de 55 000 femmes ménopausées de la MGEN.

L'analyse globale des résultats a montré une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THS après 2,8 ans de traitement, avec un risque relatif de 1,2 (IC 95% [1,1 – 1,4]).

L'examen selon le type d'hormone suggère qu'avec un estrogène seul, le sur-risque de développer un cancer du sein est minime. En revanche, lorsque l'estrogène est associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein est augmenté de 40 %. La combinaison estrogène + progestérone micronisée semble dépourvue d'effet cancérogène, au moins à court terme (RR=0,9 – IC 95% [0,7 – 1,2]) et est significativement inférieure à celui de la combinaison estrogène + progestatif de synthèse.

Cf. « information presse » publié par l'INSERM le 18/11/2004

3.5.2. Million Women Study (Lancet 2005 ; 365 : 1543-51)

La Million Women Study (MWS) est une étude clinique ayant inclus, en Grande-Bretagne, près de 720 000 femmes sans antécédent de cancer ou d'hystérectomie, entre 1996 et 2001.

Une analyse chez 321 000 femmes ayant déjà utilisé un THS avant l'inclusion dans l'étude a montré que le risque de survenue de cancer de l'endomètre variait en fonction du type de THS utilisé, par rapport aux non-utilisatrices.

Ce risque était :

- diminué chez les femmes ayant utilisé un THS combiné continu (RR=0,71 - IC 95 %[0,56 – 0,90]),
- inchangé chez les femmes ayant utilisé un THS combiné séquentiel (RR=1,05 - IC 95 %[0,91 – 1,22] p=0,5).
- augmenté chez les femmes ayant utilisé de la tibolone (RR=1,79 - IC 95 %[1,43 – 2,25] p<0,0001),
- augmenté chez les femmes ayant utilisé un estrogène seul (RR=1,45 - IC 95 %[1,02 – 2,06] p=0,04),

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les hyperplasies endométriales ont une incidence augmentée par la prise d'estrogène seul et peuvent évoluer vers une lésion cancéreuse.

LUTENYL 3,75 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif des hyperplasies endométriales.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention, chez les femmes non hystérectomisées.

Il existe de nombreuses alternatives à cette spécialité.

Les troubles climatiques sévères diminuent la qualité de vie d'un nombre important de femmes ménopausées.

Le poids de santé publique représenté par ces troubles peut être considéré comme faible.

En termes de santé publique :

- Le poids de santé publique représenté par les cas de cancer de l'utérus induit par le traitement estrogénique des troubles climatiques de la ménopause est faible.
- Le besoin d'un traitement des troubles climatiques est modéré. La composante progestative des THS étant nécessaire chez les femmes non hystérectomisées,

les progestatifs contribuent à répondre au besoin thérapeutique mentionné ci-dessus.

Il n'existe pas d'argument pour penser que la forme 3,75 mg du LUTENYL puisse exercer un impact plus favorable que les autres spécialités progestatives sur les troubles climatériques et une meilleure protection du risque de cancer de l'endomètre induit par le traitement estrogénique.

La spécialité LUTENYL fait partie de l'ensemble des progestatifs qui induisent un sur-risque de cancer du sein en association avec les estrogènes.

En conséquence il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LUTENYL.

Le niveau de service médical rendu par LUTENYL 3,75 mg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LUTENYL 3,75 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres progestatifs.

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 associé, chez les femmes non hystérectomisées, à de la progestérone micronisée ou à un progestatif de synthèse. C'est dans ce cas que LUTENYL 3,75 mg peut être prescrit.

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 LUTENYL 3,75 mg est au maximum de 1,1 million de femmes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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

Le conditionnement est adapté à la posologie

4.5.2. Taux de remboursement

65 %