



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 1 juin 2000 (JO du 24 novembre 2000)

LUTERAN 2 mg, comprimé
B/10 (CIP: 306 331-4)

LUTERAN 5 mg, comprimé
B/10 (CIP: 306 332-0)

LUTERAN 10 mg, comprimé
B/12 (CIP: 339 433-0)

Laboratoire AVENTIS

acétate de chlormadinone

Liste I

Date de l'AMM :

LUTERAN 2 mg et 5 mg, comprimé – visa le 18 novembre 1974, validation le 31 janvier 1996

LUTERAN 10 mg, comprimé - 25/07/1995

Date des rectificatifs d' AMM :

LUTERAN 2 mg et 5 mg, comprimé – 12 août 1997

LUTERAN 10 mg, comprimé – 19 mai 2005

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

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acétate de chlormadinone

1.2. Indications

LUTERAN 2 mg et 5 mg, comprimé

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes
- Endométriose
- Cycle artificiel en association avec un œstrogène
- Dysménorrhée

LUTERAN 10 mg, comprimé

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...).
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhées.

1.3. Posologie

LUTERAN 2 mg, comprimé

RESERVE A L'ADULTE

Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 10 mg par jour en une ou deux prise, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus. Cependant, dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est plus adaptée.

Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 10 mg pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogéniques. Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est plus adaptée.

Hémorragies fonctionnelles ou ménorragies des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16^{ème} ou 25^{ème} jour. Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est plus adaptée.

Endométriose (Traitement continu): 10 mg par jour.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou 10 mg est plus adaptée.

LUTERAN 5 mg, comprimé

RESERVE A L'ADULTE

Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 2 comprimés par jour en une ou deux prises, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.

Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 2 comprimés pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

Hémorragies fonctionnelles ou ménorragies des fibromes : 1 à 2 comprimé par jour pendant 10 jours du 16^{ème} ou 25^{ème} jour.

Endométriose (traitement continu): 2 comprimés par jour.

LUTERAN 10 mg, comprimé

Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 1 comprimé par jour, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.

Cycle artificiel en association avec un estrogène: en règle générale, 1 comprimé pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

LUTERAN 10 mg, comprimé

Avis de la Commission du 14 février 1996

Le laboratoire a fait parvenir la validation de l'autorisation de mise sur le marché de LUTERAN 2 et 5 mg. Ces spécialités ont toutes deux l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène », à la posologie de 10 mg/jour.

Cette posologie a donc montré son efficacité anti-proliférative sur l'endomètre lors du traitement substitutif hormonal de la ménopause en 1 ou 2 prises.

La Commission estime que le dosage 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au LUTERAN 5 mg pris 2 fois par jour.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 26 avril 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

LUTERAN 2 mg, 5 mg et 10 mg, comprimé

Avis de la Commission du 6 septembre 2000 - réévaluation

Niveau de service médical rendu : important (dans l'indication : cycle artificiel en association avec un estrogène)

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03D	Progestatifs
G03DB	Dérivés pregnadiène
G03DB06	chlormadinone

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- les spécialités génériques à base de chlormadinone

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des progestatifs indiqués par voie orale ou vaginale dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

E 3N est une étude épidémiologique française qui a concerné près de 55 000 femmes ménopausées de la MGEN.(Mutuelle Générale de l'Education Nationale)

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 cancérigène, au moins à court terme (RR=0,9 – IC 95% [0,7 – 1,2]) et ce risque est significativement inférieur à celui de la combinaison estrogène + progestatif de synthèse.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), LUTERAN (sous toutes ses présentations) a fait l'objet de 390 000 prescriptions dans 66% des cas dans les indications de l'AMM la posologie moyenne d'1,1 comprimé par jour.

LUTERAN 2 mg est prescrit dans 28% des cas dans les dysménorrhées, dans 22,4% des cas dans les troubles au cours de cycle artificiel, dans 14,6% des cas dans les aménorrhées, dans les troubles du climatère dans 7,2% des cas, dans la contraception dans 3,8% des cas.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

L'ensemble des troubles liés à une insuffisance en progestérone peuvent entraîner une perturbation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

LUTERAN peut être prescrit dans tous les troubles liés à une insuffisance en progestérone, notamment :

- en pré-ménopause qui est marquée par une hypofertilité et un déséquilibre estro-progestatif aux dépens de la progestérone. Les dysoovulations ou anovulations de cette période peuvent entraîner des manifestations d'hyperestrogénie relative :

- . syndrome prémenstruel,
- . règles abondantes et prolongées ("ménorragies") qui peuvent témoigner de l'hyperplasie endométriale, irrégularités menstruelles, fibromyomes utérins,
- . tension douloureuse des seins ("mastodynie") et nodules mammaires.

Lors de la survenue de manifestations précédemment décrites, après les explorations nécessaires pour éliminer les autres causes de saignement, il est nécessaire d'instaurer un traitement par progestatif. (fiche de Transparence, 1999).

- 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 et point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : AFSSaPS/ANAES – 12 mai 2004).

Le THS est composé d'estrogène, associé chez les femmes non hystérectomisées, à de la progestérone micronisée ou à un progestatif de synthèse. Avec la diminution importante des doses d'estrogènes dans le THS, 2 mg d'acétate de chlormadinone peuvent suffire en continu.

LUTERAN peut également être prescrit dans l'endométriose et les dysménorrhées.

La Commission se prononcera plus précisément sur la place des THS dans la stratégie thérapeutique, après actualisation de la mise au point sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause par l'AFSSaPS.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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.

6.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%