

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 avril 2016

estriol, progestérone, Lactobacillus casei

TROPHIGIL, gélule vaginale

B/14 (CIP : 34009 315 457 7 4)

Laboratoire BESINS INTERNATIONAL

Code ATC (2013)	G03FA04 (hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« • Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique. • Soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique. »

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	25 novembre 1971 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	2012 G G03 G03F G03FA G03FA04	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Progestatifs et estrogènes en association Progestatifs et estrogènes en association Progestérone et estrogène

CONTEXTE

Examen de la spécialité TROPHIGIL, gélule vaginale, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2008 par avis publié au JO du 26 mai 2009.

Dans son avis précédent du 21 janvier 2009, la conclusion de la Commission a été la suivante :
« Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans les indications de l'A.M.M. »

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

01.1 Indications thérapeutiques

- « • Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique.
• Soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique. »

01.2 Posologie

Cf. RCP

01.3 Efficacité

Le laboratoire a fourni 12 études cliniques / revues systématiques dont 11 n'ont pas été retenues : 9 études cliniques concernant des spécialités autres que TROPHIGIL^{1,2,3,4,5,6}, dont 2 concernant une utilisation déconseillée par le RCP de TROPHIGIL^{7,8} et 1 concernant une indication hors AMM⁹, 2 revues systématiques concernant une indication hors AMM^{10,11}.

Une revue systématique concernant le traitement de la vaginite atrophique par estrogènes locaux a conclu à l'efficacité de ces traitements en général sans conclusion particulière concernant les traitements à base d'estriol en général, ni TROPHIGIL en particulier¹².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil d'efficacité connu dans le traitement des vulvovaginites par carence estrogénique pour TROPHIGIL.

01.4 Tolérance

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée depuis l'avis précédent (cf annexe).

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

01.5 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), TROPHIGIL a fait l'objet de 218 659 prescriptions.

Cette spécialité a principalement été prescrite dans les affections non-inflammatoires du vagin (27%), les vaginites (15%), les examens gynécologiques de routine (13%) et les troubles de la ménopause (9%).

- ¹ Cano A, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause*. 2012;19(10):1130-9.
- ² Capobianco G, et al. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):397-403.
- ³ Chollet JA, et al. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause*. 2009;16(5):978-83.
- ⁴ Chuery AC, et al. Efficacy of vaginal use of topical estriol in postmenopausal women with urogenital atrophy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(2):143-5.
- ⁵ Jaisamrarn U, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347-55.
- ⁶ Griesser H, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-8.
- ⁷ Biglia N, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(6):404-12.
- ⁸ G. Pfeiler et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients *Climacteric* 2011;1-6, DOI: 10.3109/13697137.2010.529967
- ⁹ Raz P. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *NEJM*. 1993; 11: 753-6
- ¹⁰ Cody JD, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001405.
- ¹¹ Cody JD et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- ¹² Suckling J, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001500.

01.6 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{13,14,15,16,17}. Depuis l'avis précédent de la Commission, la place de TROPHIGIL dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique n'a pas été modifiée.

Il est mentionné dans la recommandation du CNGOF « Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus » qu'il n'y a pas d'argument pour recommander la prescription systématique d'estrogènes locaux ou généraux avant ou après une chirurgie prothétique du prolapsus, quelle que soit la voie d'abord¹⁸.

Il n'y a aucun argument dans la littérature pour préconiser cette spécialité dans les soins pré et post-opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique (avis d'expert).

Cette spécialité n'a donc pas de place dans la stratégie des soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.

¹³ de Villiers TJ, et al. IMS (International Menopause Society) Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316-37.

¹⁴ NAMS (North American Menopause Society). Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):886-902.

¹⁵ de Villiers TJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013; 74(4):391-2.

¹⁶ Société Européenne de Gynécologie. Atrophie urogénitale. 31 Août 2009. Disponible sur <http://www.seg-web.org/index.php/fr/component/content/article/101-atrophie-urogenitale>

¹⁷ Rees M. et al. EMAS (European Menopause and Andropause Society) clinical guide : low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2012; 73: 171-174.

¹⁸ CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique - Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus – décembre 2011

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 janvier 2009 sont modifiées.

01.7 Service Médical Rendu

1.7.1 Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique

- ▮ Les vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ TROPHIGIL constitue un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est modeste.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TROPHIGIL, gélule vaginale, reste modéré dans l'indication « Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique ».

1.7.2 Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique

- ▮ Les soins pré et post opératoires en chirurgie sont une nécessité.
- ▮ TROPHIGIL constitue un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité ne peut être établi.
- ▮ La place de TROPHIGIL dans les soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique n'est pas définie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TROPHIGIL, gélule vaginale, est insuffisant dans l'indication « Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique ».

01.8 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TROPHIGIL, gélule vaginale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de TROPHIGIL, gélule vaginale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique » et aux posologies de l'AMM.

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à TROPHIGIL dans l'indication « Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique » et au vu des raisons ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

ANNEXE

RCP version 2008	RCP version 2013 (actuelle)
<i>Adjuvants de lyophilisation</i> : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. <i>Enveloppe de la gélule</i> : dioxyde de titane (E 171), gélatine.	Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :	
	Sans objet.
4.8. Effets indésirables :	
- Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux. - Possibilité de pertes vaginales et d'allergie. - Exceptionnellement ont été rapportées des mastodynies.	- Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux. - Possibilité de pertes vaginales et d'allergie. - Exceptionnellement ont été rapportées des mastodynies. <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 : ANSM et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr
4.9. Surdosage :	
	Non renseigné.
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	
5.1 Propriétés pharmacodynamiques :	
Estrogènes et progestatif par voie locale. (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).	Progestatif et estrogènes en association. (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
5.3 Données de sécurité précliniques :	Non renseigné.
6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES	
6.1. Liste des excipients :	
	<i>Adjuvants de lyophilisation</i> : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. <i>Enveloppe de la gélule</i> : dioxyde de titane (E 171), gélatine.
6.2. Incompatibilités :	
	Sans objet.
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation :	
	Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
Laboratoires LYOCENTRE, rue des Frères Lumière. 15130 ARPAJON SUR CERE	Laboratoires BESINS INTERNATIONAL, 3, rue du Bourg l'Abbé. 75003 PARIS
8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
315 457-7 : 14 gélules vaginales en flacon (verre).	315 457-7 : 1 flacon en verre de 14 gélules.
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	
13 juin 2008	23 septembre 2013
11. DOSIMÉTRIE	
	Sans objet.
12. INSTRUCTION POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	
	Sans objet.