



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 juin 2015

GYNO PEVARYL LP 150 mg, ovule à libération prolongée

B/1 (CIP : 34009 330 241 1 6)

GYNO PEVARYL 150 mg, ovule

B/3 (CIP : 34009 320 227 6 2)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	éconazole (nitrate d')
Code ATC (2013)	G01AF05 (Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement local des mycoses vulvo-vaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram + »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	GYNO PEVARYL LP 150 mg, ovule à libération prolongée : 31/12/1987 (procédure nationale) ; GYNO PEVARYL 150 mg, ovule : 28/06/1996 (procédure nationale) ; Rectificatifs les 9/01/2012 et 23/08/2012
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classement ATC	G : Système génito-urinaire G01 : Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique G01A : Anti-infectieux et antiseptiques, associations aux corticoïdes exclues G01AF : Dérivés imidazoles G01AF05 : Econazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/05/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/10/2008, la Commission a considéré que le SMR de GYNO PEVARYL restait modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement local des mycoses vulvo-vaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram + ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude clinique publiée¹ randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de GYNOPEVARYL 150 mg et d'une forme galénique n'ayant pas l'AMM en France. La culture du prélèvement effectué deux jours après la fin du traitement a été négative pour 70% des patientes traitées par GYNOPEVARYL 150 mg, et l'évaluation clinique (démangeaisons, douleurs, dyspareunie, rougeur leucorrhées) a été considérée comme positive (disparition des symptômes) pour 77% des patientes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSURs couvrant la période du 1 avril 2008 au 31 mars 2013 (données françaises) et du 16 novembre 2007 au 15 mars 2012 (données internationales - summary bridging report).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » (cf Annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel HIVER 2014), GYNO PEVARYL a fait l'objet de 250 401 prescriptions : 173 878 prescriptions de GYNO PEVARYL LP 150 mg et 76 523 prescriptions de GYNO PEVARYL 150 mg.

Les spécialités GYNO PEVARYL ont été principalement prescrites dans le traitement des candidoses de la vulve et du vagin (44%).

¹ Furneri P.M., Corsello- S. Masellis G, Salvatori M, Cammarata E., Roccasalva L.S. *et al.* Econazole-Polycarbophil, a New Delivery System for Topical Therapy: Microbiological and Clinical Results on Vaginal Candidiasis. Journal of Chemotherapy 2008 ; 20 : 336-40.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les mycoses vulvo-vaginales et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5,6,7,8}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/10/2008, la place de GYNO PEVARYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/10/2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les candidoses génitales sont fréquentes et récidivantes et ne présentent pas de caractère de gravité.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GYNO PEVARYL reste modéré 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 : 30 %**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

² Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. OMS. 2005

³ Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH); 2012 Feb. 28 p.

⁴ CDC (Centers for Disease Control and Prevention), US department of health and human services. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR recommendations and reports 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.

⁵ Pertes vaginales (vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale, trichomonas) – Section 4 - prise en charge et traitement de syndromes spécifiques – lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement – mise à jour 2010 – Agence de santé publique du Canada.

⁶ J Sherrard, G Donders, D White, and Lead Editor: J Skov Jensen. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011 Int J STD AIDS 2011 ; 22:421–9.

⁷ Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Millison JA, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev 2007; 17; (4).

⁸ CBIP. Prise en charge de la leucorrhée – fiche de transparence 2010 - http://www.cbip.be/PDF/TFT/TF_FLUOR.pdf

MODIFICATIONS D'AMM INTERVENUES DEPUIS 2008

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
4.3. Contre-indications	- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe) - Utilisation de diaphragmes en latex.			- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés) ; - En association avec des préservatifs ou des diaphragmes en latex, en raison du risque de rupture des diaphragmes ou des préservatifs en latex.	GYNO PEVARYL 150 mg, ovule est contre-indiqué : - Chez les individus ayant présenté une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés) ; - En association avec des préservatifs ou des diaphragmes en latex, en raison du risque de rupture des diaphragmes ou des préservatifs en latex.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi					Réservé à la voie vaginale uniquement. GYNO PEVARYL 150 mg, ovule n'est pas destiné à la voie orale.

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
	Mises en garde spéciales En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication. La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du candida. Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable. Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé reconnu pathogène.			Mises en garde spéciales En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication. La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du candida. Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable. Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé reconnu pathogène. GYNO-PEVARYL 150 mg, ovule ne doit pas être utilisé en association avec un	Mises en garde spéciales En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication. La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du candida. Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable. Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé reconnu pathogène.

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
	Précautions d'emploi En cas d'intolérance locale, d'irritation importante ou de réaction allergique, le traitement devra être interrompu. Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des <i>candida</i>): voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, conseils pratiques.			diaphragme ou un préservatif en latex, en raison du risque de rupture du diaphragme ou du préservatif en latex. Les patients utilisant des contraceptifs spermicides doivent consulter leur médecin car tout traitement vaginal local peut inactiver le contraceptif spermicide. Les patients présentant une sensibilité aux imidazolés ont également montré une sensibilité au nitrate d'éconazole. Précautions d'emploi En cas d'intolérance locale, d'irritation importante ou de réaction allergique, le traitement devra être interrompu. Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des <i>candida</i>): voir rubrique 4.2 Posologie et mode	Les patients utilisant des contraceptifs spermicides doivent consulter leur médecin car tout traitement vaginal local peut inactiver le contraceptif spermicide. Les patients présentant une sensibilité aux imidazolés ont également montré une sensibilité au nitrate d'éconazole. Précautions d'emploi En cas d'intolérance locale, d'irritation importante ou de réaction allergique, le traitement devra être interrompu. Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des <i>candidas</i>): voir rubrique 4.2 Posologie et mode

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
				d'administration, conseils pratiques.	d'administration, conseils pratiques.
4.8. Effets indésirables	Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont des réactions au site d'application, tels des sensations de brûlures, d'irritations, prurit et érythème.			Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont des réactions au site d'application, tels des sensations de brûlures, d'irritations, prurit et érythème.	La tolérance de GYNO PEVARYL 150 mg, ovule a été évaluée chez 3630 patients ayant participé à 32 essais cliniques. Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (en % d'incidence) sont des affections de la peau et du tissu sous cutané, telles que prurit (1,2%) et sensation de brûlure cutanée (1,2%). Dans le tableau ci-dessous sont présentés les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de GYNO-PEVARYL par voie vaginale au cours des

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
				depuis la mise sur le marché (incluant les effets indésirables mentionnés ci-dessus) figurent dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquences présentées sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles issues des essais cliniques). Tous les effets indésirables d'incidence connue (fréquents ou peu fréquents) sont issus des essais cliniques et tous les effets indésirables d'incidence indéterminée sont issus	essais cliniques (incluant les effets indésirables mentionnés ci-dessus) ainsi que les effets indésirables issus des données post marketing (notifications spontanées). Pour les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les catégories de fréquences présentées dans le tableau sont définies comme suit: Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); Très rare ($< 1/10\ 000$). Pour les effets indésirables rapportés à partir des notifications spontanées, leur fréquence est indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
	De très rares cas de dermatites de contact, et des cas isolés d'éruption érythémateuse ou d'urticaire ont également été rapportés depuis la commercialisation.			des études post-marketing. Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquence indéterminée :</i> • Angio-œdème, • Rash, • Urticaire, • Erythème, • Prurit, • Sensation de brûlure, • Hypersensibilité, • Dermatites de contact, • Eruption érythémateuse.	disponibles). Affections du système immunitaire <i>Fréquence indéterminée :</i> • Hypersensibilité Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquent :</i> • Prurit, • Sensation de brûlure cutanée. <i>Peu fréquent :</i> • Rash. <i>Rare :</i> • Erythème. <i>Fréquence indéterminée :</i> • Angio-œdème, • Urticaire, • Dermatite de contact, • Exfoliation cutanée. Affection des organes de reproduction et du sein <i>Peu fréquent :</i> • Sensation de brûlure vulvo-vaginale. Troubles généraux et

Rubrique	Version en vigueur en 2008 (approuvée le 06 juillet 2004)	Rectificatif d'AMM du 25 septembre 2009	Rectificatif d'AMM du 18 février 2010	Rectificatif d'AMM du 9 janvier 2012	Rectificatif d'AMM du 23 août 2012
					anomalies au site d'administration <i>Fréquence indéterminée :</i> • Douleur au site d'application, • Irritation au site d'application, Gonflement au site d'application.