

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

CLIMASTON 0,5/2,5 mg, comprimé pelliculé
B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 3400949256402)

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	Estradiol dydrogestérone
Code ATC (2014)	G03FA14 (estrogène et progestatif en combinaison fixe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg ne doit être utilisé que chez les femmes en ménopause confirmée (plus de 12 mois après les dernières règles spontanées). L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21 juillet 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2014 G : système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F : progestatifs et estrogènes en association G03FA : progestatifs et estrogènes en association fixe G03FA14 : dydrogestérone et estrogène
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'une association estroprogestative à base d'estradiol et dydrogestérone (0,5/2,5 mg) moins dosée que les présentations existantes (1/10, 1/5 et 2/10 mg).

Les traitements hormonaux de la ménopause sont actuellement en cours de réévaluation, incluant les 3 spécialités à base d'estradiol et dydrogestérone déjà inscrites : CLIMASTON 1 mg/10 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/10 mg.

Il est à noter que cette spécialité à 0,5/2,5 mg a fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence sous le nom de spécialité CLIMESTA le 19 janvier 2011. La Commission lui avait attribué un SMR insuffisant dans l'attente de la réévaluation du traitement hormonal de la ménopause. L'avis n'est pas paru, le laboratoire ayant retiré le dossier en phase contradictoire. Le dossier déposé pour CLIMASTON ne contient pas de nouvelles données par rapport à celui de CLIMESTA déposé en 2010.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg ne doit être utilisé que chez les femmes en ménopause confirmée (plus de 12 mois après les dernières règles spontanées).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

04 POSOLOGIE

« L'utilisation de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg chez l'enfant et l'adolescent n'est pas pertinente. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg est un THS combiné continu pour administration orale.

La posologie est d'un comprimé par jour. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Initiation du traitement par CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg:

Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg au plus tôt 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement.

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 métrorragies.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Il existe de nombreuses spécialités indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (en cours de réévaluation).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Associations estroprogestatives

Il s'agit d'associations estroprogestatives fixes ou séquentielles, administrées par voie orale ou transdermiques et la tibolone, indiquées dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Voie orale :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
CLIMENE Estradiol (valérate)/cyproterone (acétate) <i>BAYER SANTE</i>	09/03/2011	Important	Oui
CLIMODIENE 2 mg/2 mg Estradiol (valérate)/dienogest <i>BAYER SANTE</i>	18/07/2007	Important	Oui
ANGELIQ 1 mg/2 mg Estradiol / drospérinone <i>BAYER SANTE</i>	—	—	Non
CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/10 mg Estradiol/dydrogesterone <i>ABBOTT PRODUCTS SAS</i>	09/03/2011	Important	oui
AVADENE 1 mg/0,025 mg Estradiol/gestodene <i>BAYER SANTE</i>	18/04/2007	Important	oui
DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg Estradiol (valérate)/médroxyprogestérone <i>CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES</i>	10/06/2009	Important	Oui
DIVINA Estradiol (valérate)/médroxyprogestérone <i>CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES</i>	10/06/2009	Important	Oui
NAEMIS Estradiol/nomegestrol <i>THERAMEX</i>	12/09/2007	Important	oui
ACTIVEVLE Estradiol/norethisterone <i>NOVO NORDISK</i>	09/03/2011	Important	Oui
KLIOGEST Estradiol/norethisterone <i>NOVO NORDISK</i>	09/03/2011	Important	Oui
NOVOFEMME Estradiol/norethisterone <i>NOVO NORDISK</i>	09/03/2011	Important	Oui
TRISEQUENS Estradiol/norethisterone <i>NOVO NORDISK</i>	09/03/2011	Important	Oui
LIVIAL Tibolone <i>MSD France</i>	28 mars 2001	Important	Non

Voie transdermique :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
FEMSEPT-COMBI 50 µg /10 µg/24 h, dispositif transdermique Estradiol/lévonorgestrel <i>THERAMEX</i>	06/04/2011	Important	Oui
FEMSEPTEVO 50 µg /7 µg/24 h, dispositif transdermique Estradiol/lévonorgestrel <i>THERAMEX</i>	06/04/2011	Important	Oui

6.1.2 Estrogènes

Il s'agit des estrogènes indiqués dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, administrées par voie orale ou transdermiques, en association avec un progestatif indiqué dans le THS chez les femmes non hystérectomisées.

Voie orale :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ESTREVA Estradiol <i>THERAMEX</i>	28/03/2007	Important	Oui
OROMONE Estradiol <i>ABBOTT PRODUCTS SAS</i>	8/07/2009	Important	Oui
PROVAMES Estradiol <i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>	11/05/2011	Important	oui
PHYSIOGYNE Estriol <i>SCHERING-PLOUGH</i>	17/03/2007	Modéré	oui

Voie transdermique :

NOM (DCI) Laboratoire	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
CLIMARA 50 µg/24h, dispositif transdermique Estradiol BAYER HEALTHCARE	11/05/2011	Important	Oui
DELIDOSE 0,5 mg, 1 mg, gel en sachet-dose Estradiol CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	18/11/2009	Important	Oui
DERMESTRIL 25 µg /24h, 50 µg /24h, 100 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol ROTTAPHARM SARL	16/12/2009	Important	oui
DERMESTRIL SEPTEM 25 µg /24h, 50 µg /24h, 75 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol ROTTAPHARM SARL	16/12/2009	Important	oui
ESTRADERM TTS 25 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol NOVARTIS PHARMA SAS	9/03/2011	Important	Oui
ESTRAPATCH 40 µg /24h, 60 µg /24h, 80 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol PIERRE FABRE MEDICAMENT	28/03/2007	Important	oui
ESTREVA 0,1%, gel Estradiol THERAMEX	28/03/2007	Important	Oui
FEMSEPT 50 µg /24h, 75 µg /24h, 100 µg /24h dispositif transdermique Estradiol THERAMEX	6/04/2011	Important	Oui
OESTRODOSE 0,06%, gel Estradiol BESINS INTERNATIONAL	9/03/2011	Important	Oui
OESTROGEL 0,06%, gel Estradiol BESINS INTERNATIONAL	9/03/2011	Important	Oui
OESCLIM 25 µg /24h, 37,5 µg /24h, 50 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol ABBOTT PRODUCTS SAS	9/03/2011	Important	Oui
THAIS 25 µg /24h, 50 µg /24h, 100 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol BESINS INTERNATIONAL	9/03/2011	Important	Oui
THAISSEPT 25 µg /24h, 50 µg /24h, 75 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol BESINS INTERNATIONAL	9/03/2011	Important	Oui
VIVELLEDDOT 25 µg /24h, 37,5 µg /24h, 50 µg /24h, 75 µg /24h, 100 µg /24h, dispositif transdermique Estradiol NOVARTIS PHARMA SAS	9/03/2011	Important	Oui

► Conclusion

Les comparateurs cités (à l'exception de PHYSIOGYNE) sont tous cliniquement pertinents

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	date	Indication
Allemagne	09/08/2010	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 12 mois depuis les dernières règles spontanées
Autriche	08/07/2010	
Belgique	24/08/2010	
Finlande	05/07/2010	
Estonie	29/06/2010	
Grèce	02/05/2010	
Hongrie	05/10/2010	
Irlande	01/10/2010	
Italie	02/05/2010	
Lituanie	29/07/2010	
Luxembourg	20/09/2010	
Lettonie	01/10/2010	
Malte	28/03/2011	
Pays-Bas	19/01/2011	
Pologne	06/09/2010	
Portugal	08/06/2010	
République tchèque	02/06/2010	
Roumanie	02/05/2010	
Royaume-Uni	28/05/2010	
Slovaquie	02/05/2010	
Suisse	14/03/2011	

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
		Population Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études cliniques (déjà déposées dans le dossier CLIMESTA) :

La première étude (S102.3.119) visait à évaluer :

- l'efficacité de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg sur les symptômes vasomoteurs chez la femme ménopausée, versus placebo, pendant 3 mois
- le profil des saignements, comparativement à CLIMASTON 1 mg/5 mg, pendant 12 mois.

La seconde étude (S102.3.117) avait pour objectif de démontrer la sécurité endométriale de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg chez la femme ménopausée.

09 EFFICACITE

09.1 Etude S102.3.119

En rappel,

Méthode

Objectifs de l'étude

Objectif principal : Evaluer l'efficacité de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg sur les symptômes vasomoteurs de la ménopause après 3 mois de traitement.

Objectif secondaire : Etudier le profil des saignements sous traitement par CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg et par CLIMASTON 1mg/5 mg pendant 1 an.

Schéma de l'étude

Etude randomisée (2/2/1) en double aveugle versus placebo, en trois groupes parallèles.

Population étudiée

Critères d'inclusion :

- Femmes ménopausées non hystérectomisées, en aménorrhée depuis au moins 12 mois,
- Agées de 45 à 65 ans,
- Ayant au moins 50 bouffées de chaleur d'intensité modérée à sévère pendant la semaine précédant l'inclusion,
- Ayant des taux d'estradiol et de FSH sériques à des niveaux de post ménopause,
- Principaux critères de non inclusion
- Anomalie cliniquement significative et/ou épaisseur endométriale > 5 mm à l'échographie transvaginale ou anomalie cliniquement significative de la biopsie d'endomètre,
- Saignement anormal inexpliqué ou non exploré au cours des 12 mois précédents,
- Utilisation d'un implant délivrant de l'estradiol dans les 6 mois précédents ou autre traitement hormonal / phytothérapie depuis moins de 8 semaines,
- Existence d'une contre-indication aux traitements étudiés.

Traitements

- Groupe placebo :
1 comprimé par jour sans interruption pendant 13 semaines puis 1 comprimé par jour de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg sans interruption pendant 39 semaines,
- Groupe CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg :
1 comprimé par jour sans interruption pendant 52 semaines,
- Groupe CLIMASTON 1 mg/5 mg
1 comprimé par jour sans interruption pendant 52 semaines,

Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Modification du nombre quotidien de symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à sévère entre le début de l'étude (moyenne des 7 jours précédant le traitement) et la semaine 13 (moyenne des 7 derniers jours de traitement) ou des 7 derniers jours avec données disponibles (LOCF).

L'intensité des symptômes vasomoteurs était cotée en 3 niveaux :

- Légère : sensation de chaleur sans transpiration
- Modérée : sensation de chaleur avec transpiration, patiente pouvant poursuivre son activité
- Sévère : sensation de chaleur avec transpiration et arrêt de l'activité

Parmi les critères de jugement secondaire :

Profil des saignements : nombre d'épisodes de saignements/spottings, nombre de jours de saignements/spottings.

Statistiques

Nombre de sujets nécessaires :

Pour une différence entre groupes de 2 à 2,5 bouffées de chaleur/jour, une puissance de 90% et en prenant en compte les possibles sorties d'essai trop précoces pour permettre une analyse en LOCF, le nombre de sujets nécessaires dans les groupes placebo et CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg était de 120 patientes.

Le critère principal de jugement a été analysé par ANCOVA avec le centre et la valeur de base comme covariables.

Résultats :

Population incluse :

Les caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 1 ci-dessous*.

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=124	PLACEBO n=127	CLIMASTON 1 mg/5 mg n=62
Age moyen (années)	53,5 ± 4,6*	53,8 ± 4,0*	54,0 ± 4,0*
IMC moyen (kg/m ²)	26,5 ± 4,2*	26,6 ± 4,5*	26,0 ± 3,5
Ancienneté de la ménopause (mois)	62,5 ± 50,9*	63,6 ± 50,3	80,4 ± 74,9*

IMC : indice de masse corporelle ; * : écart type ;

Dans le groupe 0,5 mg/2,5 mg, 82,3 % des patientes ont terminé l'étude, 77,2% dans le groupe placebo-0,5 mg/2,5 mg et 79% dans le groupe 1 mg/5 mg.

Critère de jugement principal :

La modification du nombre moyen de bouffées de chaleur modérées à sévères entre le début de l'étude (moyenne des 7 jours précédant le traitement) et la semaine 13 (ou LOCF) est présentée dans le tableau 2 ci-dessous. L'analyse n'a pas été effectuée en intention de traiter, mais sur la population FAS.

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=122	PLACEBO n=127
Nombre moyen de bouffées de chaleur / jour à l'inclusion (moyenne des 7 jours précédant le traitement)	8,0 ± 2,9*	7,7 ± 2,7*
Variation estimée intra-groupe	- 6,16 ± 0,31*	- 4,97 ± 0,30*
Différence estimée entre groupes	1,19 [0,52 ; 1,86] † p<0,005	

FAS : full analysis sample (patientes ayant pris au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation post inclusion de sécurité et d'efficacité) ; * : écart-type ; † : intervalle de confiance à 95% ;

010 TOLERANCE/EFFETS INDESIRABLES

010.1 Etude S102.3.119

Saignements

Le nombre d'épisodes de saignements ou spottings (un épisode étant défini comme 1 ou plusieurs jours consécutifs de saignements ou spottings avec au plus 1 jour sans saignement au cours de l'épisode) pendant l'année de traitement et l'évolution du nombre de jours avec saignements / spottings entre le début et la fin de l'étude figurent dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous.

Tableau 3 : épisodes de saignements/spottings (1 ou plusieurs jours consécutifs) – population FAS

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=122	PLACEBO/CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=124	CLIMASTON 1 mg/5 mg n=59
Aucun episode %, (n)	81,1 (99)	81,5 (101)	74,6 (44)
1 épisode %, (n)	6,6 (8)	6,5 (8)	6,8 (4)
2 épisodes %, (n)	4,1 (5)	3,2 (4)	1,7 (1)
3 épisodes %, (n)	2,2 (3)	4,0 (5)	5,1 (3)
4 à 17 épisodes %, (n)	5,6 (7)	1,8 (1,6)	11,9 (7)

Tableau 4: nombre moyen de jours de saignements/spottings* - population FAS

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=122	PLACEBO/CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=124	CLIMASTON 1 mg/5 mg n=59
Pendant le premier quart du traitement (jours)	0,7 ± 2,6†	0,6 ± 2,7†	2,3 ± 6,5†
Pendant le dernier quart du traitement (jours)	0,6 ± 2,7†	1,3 ± 8,2†	0,7 ± 2,5†

*Par « quart » du traitement : périodes de 3 mois ; † : écart-type

Autres événements indésirables

Les principales caractéristiques des événements indésirables signalés pendant cette étude figurent dans les *tableaux 5 et 6* :

Tableau 5 : événements indésirables survenus pendant la période versus placebo (3 premiers mois de l'étude) (safety sample)*

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=122	PLACEBO n=125	CLIMASTON 1 mg/5 mg n=60
Patientes ayant eu au moins un EI : %(n)	23 (28)	20 (25)	23,3 (14)
Patientes ayant eu au moins un EI grave : %(n)	1,6 (2)	0,8 (1)	0
Patientes ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement : %(n)	12,3 (15)	8,8 (11)	15 (9)
Patientes sorties d'essai en raison d'un EI	0,8 (1)	3,2 (4)	3,3 (2)
EI les plus fréquents (≥ 5% des patientes) %(n)	10,7 (13)	4,8 (6)	10,0 (6)
dont : méno/métrorragies	7,4 (9)	5,6 (7)	5,0 (3)
fibrome	1,6 (2)	1,6 (2)	3,3 (2)
mastodynies	4,1 (5)	0	3,3 (2)

*: patientes ayant reçu au moins 1 dose du traitement et ayant eu au moins une évaluation d'un critère de tolérance après le début de l'étude ; EI : événement indésirable

Tableau 6 : événements indésirables survenus pendant toute la durée de l'étude (safety sample)

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=122	PLACEBO/CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=125	CLIMASTON 1 mg/5 mg n=60
Patientes ayant eu au moins un EI : %(n)	38,5 (47)	38,4 (48)	36,7 (22)
Patientes ayant eu au moins un EI grave : %(n)	3,3 (4†)	1,6 (2‡)	1,7 (1§)
Patientes ayant eu au moins un EI considéré	20,5 (25)	17,6 (22)	23,3 (14)

comme lié au traitement : %(n)			
Patientes sorties d'essai en raison d'un EI	3,3 (4)	4,8 (6)	3,3 (2)
EI les plus fréquents (≥ 5% des patientes) %(n)	16,4 (20)	12 (15)	16,7 (10)
dont : méno/métrorragies			
mastodynies	11,5 (14)	12,0 (15)	13,3 (8)
kyste/nodule	4,9 (6)	0,8 (1)	5,0 (3)
	1,6 (2)	0,8 (1)	0

† : pancréatite nécrosante et cancer du pancréas, cancer du colon, polype utérin (possiblement lié au traitement), psoriasis ; ‡ : goitre, péricardite virale ; § : maladie coronarienne (possiblement lié au traitement).

Un décès est survenu dans le groupe CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg, dû à une pancréatite nécrosante dans les suites d'un cancer du pancréas. Il n'a pas été considéré comme lié au traitement.

010.2 Etude S102.3.117

Pour rappel,

Méthode

Objectifs de l'étude

Objectif principal : Démontrer la sécurité sur le plan endométrial de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg.
Objectif secondaire : Etudier le profil des saignements.

Schéma de l'étude

Etude ouverte non comparative, d'une durée d'un an.

Population étudiée

Critères d'inclusion

- Femmes non hystérectomisées âgées de 45 ans ou plus ayant des signes de déficit en estrogènes
- Ayant des taux d'estradiol et de FSH sériques à des niveaux de post ménopause,
- En aménorrhée depuis 1 an ou plus
- Ayant une biopsie d'endomètre normale ou insuffisante pour examen histologique avec une épaisseur endométriale totale < 5 mm à l'échographie transvaginale.

Principaux critères de non inclusion

- Biopsie d'endomètre insuffisante pour examen histologique avec une épaisseur endométriale totale ≥ 5 mm à l'échographie transvaginale,
- Présence d'un polype endométrial,
- Saignement anormal inexpliqué ou non exploré au cours des 12 mois précédents,
- Utilisation d'un implant délivrant de l'estradiol dans les 6 mois précédents,
- Antécédent de traitement estrogénique systémique seul pendant 6 mois ou plus,
- Traitement hormonal estrogénique, androgénique ou avec un progestatif dans les 4 semaines précédentes,
- Existence d'une contre-indication aux traitements étudiés.

Traitement

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : 1 comprimé par jour pendant 52 semaines (13 cycles de 28 jours).

Critères de jugement

Principal :

Présence d'une hyperplasie endométriale ou d'un cancer sur la biopsie d'endomètre effectuée à la pipette de fin de traitement entre j 350 et j 364.

Une biopsie devait être effectuée pour toutes les patientes traitées au moins 90 jours. Les biopsies étaient étudiées par deux anatomopathologistes indépendants et par un troisième en cas de désaccord entre les deux premiers. Si la biopsie de fin de traitement ne ramenait pas de tissu endométrial ou un prélèvement insuffisant pour l'analyse avec une épaisseur endométriale ≥ 5 mm, la biopsie et l'échographie vaginale devaient être renouvelées.

Parmi les critères secondaires :

- nombre de jours avec saignement/spotting,
- nombre d'épisodes de saignement/spotting (1 ou plusieurs jours consécutifs).

Statistiques

L'incidence estimée des anomalies endométriales sous traitement hormonal de la ménopause est de 1 à 2%.

Selon les recommandations de l'EMA¹, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'incidence des anomalies endométriales ne doit pas dépasser 2% pour un nouveau traitement hormonal de la ménopause.

En se basant sur un taux d'anomalies de 0,3 à 0,5% et une puissance de 70 à 90%, le nombre de sujets nécessaires était d'environ 370.

En prenant en compte la possibilité d'une proportion de 20% de biopsies non évaluables, il était prévu d'inclure 450 patientes dans l'étude.

L'analyse a été descriptive pour les autres critères.

Résultats

Population incluse :

Un total de 454 patientes ont été incluses dont 414 (91,2%) ont terminé l'étude.

L'âge moyen des patientes incluses était 53.5 ± 4.6 ans.

L'ancienneté de la ménopause était de 59.7 ± 53.1 mois au moment de l'inclusion.

L'IMC moyen était de 27.4 ± 4.4 kg/m²

Critère de jugement principal :

Ce critère a été analysé sur la population per protocole : patientes ayant eu une biopsie endométriale effectuée entre le début du 13^{ème} cycle de traitement et le 28^{ème} jour suivant la fin du traitement (dans la mesure où aucun autre traitement hormonal de la ménopause n'avait été débuté pendant cette période.).

Parmi les 395 patientes de cette population, 21 n'ont pas été incluses dans l'analyse :

- 15 pour lesquelles la biopsie n'a pas ramené de tissu et dont l'épaisseur endométriale était < 5 mm
- 6 dont le prélèvement était insuffisant pour l'analyse et l'épaisseur endométriale ≥ 5 mm. Il est à noter que d'après le protocole ces patientes auraient dû avoir une nouvelle échographie et biopsie d'endomètre.

Il y a eu 1 cas d'hyperplasie simple, diagnostiqué par l'anatomopathologiste du centre après curetage chez une patiente dont la biopsie d'endomètre avait ramené un prélèvement insuffisant pour l'analyse et dont l'épaisseur endométriale était de 11,8 mm à l'échographie.

Un cas de « polypes hyperplasiques sans atypies » n'a pas été considéré comme anomalie endométriale.

Dans cette population de 374 patientes ayant eu une biopsie en fin de traitement, l'incidence des anomalies a été de 0,27% [0,01 ; 1,48].

¹ Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women – CHMP – octobre 2005.

Saignements

Tableau 7 : épisodes de saignements/spottings (1 ou plusieurs jours consécutifs) – population FAS

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=446
Aucun épisode %, (n)	68,4 (305)
1 épisode %, (n)	7,6 (34)
2 épisodes %, (n)	6,5 (29)
3 épisodes %, (n)	2,7 (12)
4 épisodes %, (n)	2,2 (10)
5 à 31 épisodes %, (n)	12,3 (56)

FAS : Full analysis sample (patientes ayant pris au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation post inclusion d'efficacité).

Tableau 8: nombre moyen de jours de saignements/spottings* - population FAS

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=446
Pendant le premier quart du traitement (jours)	1,8 ± 4,96†
Pendant le dernier quart du traitement (jours)	1,1 ± 3,79

*Par « quart » du traitement : périodes de 3 mois ; † : écart-type

Autres événements indésirables

Les principales caractéristiques des événements indésirables signalés pendant cette étude figurent dans le *tableau 7* :

Tableau 9 : événements indésirables survenus pendant l'étude (safety sample)*

	CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n=446
Patientes ayant eu au moins un EI : %(n)	43,7 (195)
Patientes ayant eu au moins un EI grave : %(n)	0,7 (3)†
Patientes ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement : %(n)	16,1 (72)
Patientes sorties d'essai en raison d'un EI	0,7 (3)
EI les plus fréquents (≥ 5% des patientes) %(n)	
• céphalées	7,2 (32)
• métrorragies	7,2 (32)
• ménorragies	7,0 (31)
• pharyngite	5,4 (24)

*: patientes ayant reçu au moins 1 dose du traitement et ayant eu au moins une évaluation d'un critère de tolérance après le début de l'étude ; EI : événement indésirable ; † : polype rectal, calcul rénal, exacerbation d'une cholécystite chronique.

Il n'y a pas eu de décès pendant cette étude.

En dehors du cas d'hyperplasie endométriale, deux cas d'hypertrophie cliniquement significative de l'endomètre en fin de traitement ont été notés : 1 cas d'épaisseur endométriale à 22,6 mm sans saignements et 1 cas de myome avec épaisseur endométriale à 10,3 mm.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des métrorragies (7,0%), ménorragies (6,5%) et mastodynies (1,6%).

011 RESUME & DISCUSSION

Une étude en double aveugle versus placebo (S102.3.119) a conclu à une diminution plus importante du nombre moyen de bouffées de chaleur modérées à sévères après 3 mois de traitement dans le groupe CLIMASTON 0,5mg/2,5mg, soit une différence estimée de 1,19 [0,5238 ; 1,8557] bouffées de chaleur par jour. Cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Une étude ouverte non comparative (S102.3.119) avait pour but d'évaluer la tolérance endométriale de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg à 1 an de traitement. Sur les 454 patientes incluses, 374 ont figuré dans l'analyse per protocole. Un cas d'hyperplasie simple a été diagnostiqué après curetage chez une patiente dont la biopsie d'endomètre avait ramené un prélèvement insuffisant pour l'analyse et dont l'épaisseur endométriale était de 11,8 mm, soit une incidence de 0,27% [0,01 ; 1,48] correspondant aux recommandations de l'EMA.

Il est à noter cependant que 6 patientes non comptabilisées dans l'analyse dont le prélèvement était insuffisant et l'épaisseur endométriale ≥ 5 mm auraient dû avoir, d'après le protocole, une nouvelle échographie et une biopsie d'endomètre.

Dans la partie versus placebo de l'étude S102.3.119 (3 premiers mois), 23% des patientes ont eu au moins un événement indésirable sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg versus 20% sous placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des méno-métrorragies (10,7 versus 4,8%) et des mastodynies (4,1 versus 0%).

A 1 an d'étude, 38,5 à 43,7% des patientes avaient eu au moins un événement indésirable sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg selon les études et 36,7% sous CLIMASTON 1 mg/5 mg. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, des méno-métrorragies et des mastodynies.

Un événement indésirable grave a été considéré comme possiblement lié au traitement sous CLIMASTON 1 mg/5 mg : un cas de maladie coronarienne et un sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : polype utérin.

A 1 an de traitement, 68,4 à 81,5% des patientes selon les études n'ont eu aucun épisode de saignement sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg et 74,6% sous CLIMASTON 1 mg/5 mg dans 1 étude.

Pendant les 3 derniers mois d'une année de traitement, le nombre moyen de jours de saignement a été de $0,6 \pm 2,7$ à $1,3 \pm 8,2$ selon les études sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg et $0,7 \pm 2,5$ sous CLIMASTON 1 mg/5 mg.

012 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements hormonaux ostrogéniques ou estroprogestatifs de la ménopause sont les seuls médicaments indiqués dans le traitement des signes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

012.1 Stratégie thérapeutique

Afssaps – point d'étape- juillet 2006² : Rapport bénéfice / risque du THM en fonction des indications.

« Dans le traitement des troubles climatiques, le rapport bénéfice / risque du THM est favorable lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie. Le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. En effet, dans l'étude WHI, le suivi du groupe traité par

² Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

estroprogestatif a été arrêté prématurément au terme de 5 années de traitement et celui du groupe traité par estrogènes seuls au bout de 6,8 ans, le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable par rapport au groupe placebo. »

Afssaps - Point d'information, février 2008²

« L'analyse de ces nouvelles données ne conduit pas à modifier les recommandations du juin 2006. Ainsi, le THM reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. Dans tous les cas, l'Afssaps rappelle que toutes les femmes traitées par THM doivent bénéficier d'une réévaluation régulière de leur traitement, au moins une fois par an. »

012.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En raison de la faible différence de quantité d'effet par rapport au placebo et de l'absence de démonstration d'une tolérance acceptable à long terme de l'association des doses d'estradiol et de dydrogestérone contenues dans CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg par rapport aux autres traitements hormonaux substitutifs de la ménopause utilisés aux doses usuelles, cette spécialité n'a pas de place dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

013 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

013.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause peuvent altérer la qualité de vie.
- ▮ La spécialité CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg est un traitement symptomatique.
- ▮ En raison d'une efficacité non cliniquement pertinente sur les bouffées de chaleur et de l'absence de démonstration d'une tolérance acceptable à long terme des doses d'estradiol et de dydrogestérone contenues dans cette présentation par rapport à celles déjà disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg est insuffisant.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▮ Sur la base des données disponibles CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n'a pas de place dans le traitement hormonal substitutif des symptômes du déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
 - ▮ Intérêt de santé publique
Les troubles climatiques modérés à sévères diminuent la qualité de vie d'un nombre important de femmes ménopausées. Le poids de ces symptômes sur la santé publique peut être considéré comme faible.
Le besoin thérapeutique pour améliorer la prise en charge des patientes souffrant de ces troubles est actuellement couvert par les spécialités disponibles et ne constitue pas un besoin de santé publique.
Au vu des données disponibles, la spécialité CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg n'aura pas d'impact sur les troubles climatiques et la qualité de vie et on ne peut en attendre d'impact supplémentaire sur les patientes traitées par rapport aux alternatives disponibles.
La transposabilité des études fournies est acceptable.
Il n'y a pas d'impact de l'utilisation de la spécialité CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg sur le système de santé.
En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. ».