



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde)

1 flacon de 3 ml (CIP : 34009 323 869 94)

Laboratoire PFIZER

DCI	médroxyprogestérone (acétate de)
Code ATC (2013)	G03AC06 (contraceptifs hormonaux à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	30/07/1980 (procédure nationale) Rectificatif le 27/09/2012
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction rénale G03A : Contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AC : Progestatifs G03AC06 : médroxyprogestérone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 03/06/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 10/12/2008, la Commission a considéré que le SMR de DEPO PROVERA restait important dans l'indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er août 2009 au 31 juillet 2012).

Une étude de cohorte rétrospective a été menée par le laboratoire à partir des données du United Kingdom General Practice Research Database. A la demande de la FDA, une analyse complémentaire a été effectuée dans une sous-cohorte de femmes (n=166 367) pour lesquelles des données concernant une période d'au moins 6 mois et jusqu'à 2 ans avant le début de la contraception étaient disponibles dans la base. Les utilisatrices de MPA avaient un risque plus élevé de fractures, à la fois avant et après le début de la contraception, que les non utilisatrices de MPA. Aucune modification cliniquement significative du risque de fracture n'a eu lieu dans les groupes, après le début de la contraception.

► Données de la littérature :

Une revue systématique¹ avait pour but d'évaluer le risque thrombo-embolique veineux sous contraception progestative seule et selon la voie d'administration. Deux études cas-témoins ont été incluses dans la méta-analyse concernant l'acétate de médroxyprogestérone par voie injectable. Elle a conclu à une augmentation significative du risque thrombo-embolique veineux sous traitement par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale : RR=2,67 IC 95% : [1,29 ; 5,53]

Une revue systématique d'études contrôlées randomisées² a recherché l'existence d'un lien entre l'utilisation d'une contraception hormonale et une éventuelle augmentation du risque fracturaire. Dans aucune étude, le risque fracturaire n'était le critère de jugement principal. L'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) en contraceptif à longue durée d'action a été associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) : deux études contrôlées ont conclu à une augmentation de la DMO dans les groupes traités par MPA +estrogènes, à une diminution dans les groupes traités par MPA + placebo.

Une revue systématique d'études observationnelles³ a recherché l'existence d'un lien entre l'utilisation d'une contraception hormonale et une augmentation du risque fracturaire qui était le critère principal de jugement. Deux études cas-témoins, considérées comme de bonne qualité, ont conclu à une augmentation du risque fracturaire chez les femmes ayant utilisé le MPA en contraceptif à longue durée d'action.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) concernant notamment les rubriques « posologie et mode d'administration », « contre-indications », « mises et garde et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « grossesse et allaitement » et « effets indésirables ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4944. doi: 10.1136/bmj.e4944.

² Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub4.

³ Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD009849. DOI:10.1002/14651858.CD009849.pub2.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), DEPO PROVERA n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5} :

Les progestatifs injectables sont considérés comme très efficaces par l'OMS (le taux de grossesses non souhaitées pour 100 femmes pendant la première année d'utilisation correcte et régulière est de 0,3). L'indication des injections d'acétate de médroxyprogestérone (tous les 3 mois) est limitée aux cas où il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. Compte tenu des risques potentiels (notamment thrombose veineuse, diminution de la densité minérale osseuse, prise de poids), leur utilisation doit être limitée dans le temps.

DEPO-PROVERA est un médicament de recours en cas d'intolérance à l'implant sous-cutané ou aux dispositifs intra-utérins.

L'utilisation de DEPO-PROVERA n'est pas recommandée chez les adolescentes ou les femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse qu'elle entraîne (cf RCP).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 10/12/2008, la place de DEPO PROVERA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ HAS - Fiche Mémo - Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) Juillet 2013 - Mise à jour Janvier 2015.

⁵ Document de synthèse - Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles - Mars 2013 - Mise à jour janvier 2015

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 10/12/2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre préventif des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de recours.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PROVERA reste important 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 : 65%**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : Tableau comparateur des RCPs

Ancienne version	Nouvelle version (27/09/2012)
<p>4.2 Posologie et mode d'administration Voie intramusculaire profonde Ne pas administrer par voie intraveineuse</p> <p>-Bien agiter le flacon avant l'emploi. Asepsie rigoureuse -Pour assurer une résorption régulière du produit, il est absolument nécessaire d'injecter au-delà du pannicule adipeux, dans les masses musculaires. -Une injection de 3 ml de suspension, soit 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone, permet une couverture contraceptive de 3 mois.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> Ce médicament doit être administré par voie intramusculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde. Pour assurer une résorption régulière du produit, il est absolument nécessaire d'injecter au-delà du pannicule adipeux, dans les masses musculaires. Ne pas administrer par voie intraveineuse.</p> <p>Bien agiter le flacon avant l'emploi. Une asepsie rigoureuse doit être observée.</p> <p><u>Posologie</u> Une injection de 3 ml de suspension, soit 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone, permet une couverture contraceptive de trois mois.</p> <p>La première dose doit être administrée dans les 3 à 5 jours qui suivent le déclenchement des règles.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique ; • Hépatite ou antécédents récents d'hépatite ; • Maladies thrombo-emboliques, artérielles et veineuses ; ménométrorragies non explorées ; • Cancer du sein et de l'endomètre ; • Obésité • Diabète ; • Hypertension artérielle ; • Hypersensibilité à l'acétate de médroxyprogestérone ; • Fibrome utérin ; • Grossesse ou suspicion de grossesse 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; • Anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques ; • Accidents ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), • Accidents ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) • Hémorragies génitales non diagnostiquées; • Cancer du sein et de l'endomètre ; • Obésité ; • Diabète, en raison d'une diminution de la tolérance au glucose ; • Hypertension artérielle ; • Fibrome utérin ; • Association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lors de l'utilisation de cette méthode contraceptive dans le post partum et le post abortum, il convient d'observer un délai d'application d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine, de s'assurer de' 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant d'administrer DEPO PROVERA 150 mg / 3 ml, suspension injectable (intramusculaire profonde), il est indispensable d'effectuer un bilan clinique et gynécologique complet.

absence de toute anomalie clinique et de contre indiquer l'allaitement (la concentration dans le lait est la même que celle du sérum).

- Effectuer un bilan clinique initial et une surveillance périodique en cours de traitement avec, plus particulièrement, examen des seins et de l'utérus, frottis vaginaux.
- La possibilité d'une grossesse doit être éliminée avant la première injection.
- L'injection de la totalité du flacon doit être faite au début du cycle (3^{ème} et 5^{ème} jour).
- Ne pas administrer le produit en cas de : augmentation de la tension artérielle, modification des tests hépatiques, modification de la glycémie, survenue d'une obésité, migraines, troubles psychiques, chloasma.
- Le retour de la fertilité peut être différé de trois à douze mois après la fin théorique de l'activité du produit.

Diminution de la densité minérale osseuse

- La possibilité d'une grossesse doit être éliminée avant la première injection
- Lors de l'utilisation de cette méthode contraceptive dans le post-partum ou le post-abortum, il convient d'observer un délai d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine et de s'assurer de l'absence de toute anomalie clinique.
- Ne pas administrer le produit en cas de : augmentation de la tension artérielle, modification des tests hépatiques, modification de la glycémie, survenue d'une obésité.
- Ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas de : perte de vision soudaine complète ou partielle, apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie, ou migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, DEPO PROVERA ne doit pas être réadministré.
- L'acétate de medroxyprogesterone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux ou artériel.
- Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8).
- Une prise de poids a été rapportée chez certaines patientes (voir rubrique 4.8).
- Le retour de la fertilité peut être différé de trois à douze mois après la fin théorique de l'activité du produit.
- Chez la plupart des femmes utilisant l'acétate de medroxyprogesterone injectable, une perturbation du cycle menstruel peut survenir (spottings ou saignements irréguliers ou imprévisibles, plus rarement saignements abondants ou continus), ces phénomènes s'atténuent dans les cas d'une utilisation prolongée, et évoluent parfois vers une aménorrhée (voir rubrique 4.8).
- Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de medroxyprogesterone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8).
- De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

Diminution de la densité minérale osseuse

<p>(...)</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, l'administration du produit peut entraîner une récurrence de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue. 	<p>(...)</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi</u></p> <p>Ajout des lignes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Une surveillance périodique en cours de traitement doit être effectuée, avec plus particulièrement, examens des seins et de l'utérus, et des frottis vaginaux. La survenue de saignements vaginaux inexplicables doit être explorée. Des ménorragies peuvent être observées chez certaines patientes (voir rubrique 4.8). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménorragies importantes, faire pratiquer un dosage d'estradiol et, selon le cas, administrer un traitement oestrogénique ou progestatif d'appoint. Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement. En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, l'administration du produit peut entraîner une récurrence de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue.
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>La prise simultanée de rifampicine, certains anticonvulsifs (hydantoïnes), barbituriques, phénylbutazone, risque de rendre, par induction enzymatique et accélération de la dégradation hépatique, ce mode de contraception inefficace.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Millepertuis Diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Inducteurs enzymatiques Anticonvulsifs (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; névirapine et éfavirenz. Diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Nelfinavir/Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p>

	<p>+ Bosentan Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).</p> <p>Allaitement La concentration dans le lait étant la même que celle du sérum, l'allaitement est contre indiqué.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse. La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.</p> <p>Allaitement La médroxyprogestérone passe dans le lait. Les données chez les enfants allaités étant rassurantes, l'allaitement est envisageable chez les femmes recevant de l'acétate de médroxyprogestérone comme moyen contraceptif.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> -Augmentation pondérale -Disparition du cycle menstruel, remplacé par des épisodes d'aménorrhée ou de ménométrorragies qui peuvent parfois être importantes. -Ces ménométrorragies peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, faire pratiquer un dosage d'estradiol et, selon le cas, administrer un traitement estrogénique ou progestatif d'appoint. -Troubles digestifs -Réactions allergiques. <p>Au cours de la surveillance post commercialisation, de rares cas d'ostéoporose incluant des fractures ostéoporotiques ont été rapportés.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p>

Système	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité liées à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle,
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention hydrique, Prise de poids
Affections psychiatriques	Baisse de la libido ou anorgasmie, Insomnie, Dépression, Nervosité
Affections du système nerveux	Convulsions, vertiges, céphalées, somnolence
Affections vasculaires	Troubles thromboemboliques artériels et veineux, Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Ballonnements, Nausées
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatique dont cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, Alopécie, Hirsutisme, Prurit, Eruption, Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, douleurs dorsales, crampes des membres inférieurs
Affections des organes de reproduction et du sein	Vaginites, Troubles du cycle menstruel (irrégularité, augmentation ou diminution des saignements), aménorrhée, ménométrorragies, leucorrhée, douleur pelvienne,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie, réactions au site d'injection, fièvre
Investigations	Perte de densité minérale osseuse. Diminution de la tolérance au glucose. Anomalie des tests hépatiques. Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne suivants : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles.
<p>Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas d'ostéoporose incluant des fractures ostéoporotiques ont été rapportés.</p>	