



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

estriol, progestérone, Lactobacillus casei

FLORGYNAL, gélule vaginale

B/14 (CIP : 34009 346 104 9 3)

Laboratoires IPRAD PHARMA

Code ATC (2015)	G03FA04 (hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/09/1998 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2015 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 G03FA04 Progestérone et estrogène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité FLORGYNAL réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/01/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23/09/2009, la Commission a considéré que le SMR de FLORGYNAL restait modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

- ▮ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.
- ▮ Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée (cf annexe).
- ▮ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), FLORGYNAL a fait l'objet de 85 141 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 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^{1,2,3,4,5}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 septembre 2009, la place de FLORGYNAL 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'abord⁶.

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.

¹ 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.

² 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.

³ de Villiers TJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013; 74(4):391-2.

⁴ 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>

⁵ 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.

⁶ CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique - Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus – décembre 2011

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 21 janvier 2009 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique

- ▮ Les vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ FLORGYNAL 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 FLORGYNAL, gélule vaginale, reste modéré dans l'indication « Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique ».

5.1.2 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.
- ▮ FLORGYNAL constitue un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité ne peut être établi.
- ▮ La place de FLORGYNAL 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 FLORGYNAL, gélule vaginale, est insuffisant dans l'indication « Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de FLORGYNAL, 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 FLORGYNAL, 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 FLORGYNAL 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

(Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT			
	FLORGYNAL, gélule vaginale	Sans modification	
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE			
	<p>Culture lyophilisée* de Lactobacillus Casei variété Rhamnosus Doderleini Quantité correspondant à un titre d'au minimum 10⁹ germes par gramme 341,00 mg Estriol 0,20 mg Progesterone 2,00 mg Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171) Excipients : lactose monohydraté , pour une gélule n° 0 de 350 mg * Adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium.</p>	<p>Culture lyophilisée* de Lactobacillus casei variété rhamnosus Doderleini Quantité correspondant à un titre d'au minimum 10⁹ germes par gramme 341,00 mg Estriol 0,20 mg Progestérone 2,00 mg Pour une gélule n°0 de 350 mg. *Adjuvants de lyophilisation: lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1</p>	Mise au format QRD
4. DONNEES CLINIQUES			
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p>Introduire la gélule profondément dans le vagin après l'avoir humectée dans un peu d'eau pour en hâter la désagrégation. Une gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours puis une gélule par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.</p>	<p>Réservé à l'adulte.</p> <p>1 gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires. Introduire la gélule profondément dans le vagin après l'avoir humectée dans un peu d'eau pour en hâter la désagrégation.</p>	Modifications de forme
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Mises en garde :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement en raison du passage systémique de l'estriol. • L'intérêt de la progestérone, n'est pas prouvé dans cette association <p>En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement en raison du passage systémique de l'estriol. • L'intérêt de la progestérone n'est pas prouvé dans cette association. • En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose. 	Mise au format QRD

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Association déconseillée : Spermicides Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide	Associations déconseillées + Spermicides Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide	Mise au format QRD
4.6 Grossesse et allaitement	Grossesse : Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse. Par ailleurs, 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 à la progestérone naturelle présente dans cette spécialité, nettement moins voire pas du tout androgénomimétiques. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous traitement n'en justifie pas l'interruption. Allaitement : Eviter l'administration de ce médicament, en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.	Sans modification	
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Sans objet.	Sans modification	
4.8 Effets indésirables	Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux. Possibilités de pertes vaginales et d'allergie. Exceptionnellement, ont été rapportées des mastodynies.	Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux. Possibilités de pertes vaginales et d'allergie. Exceptionnellement, ont été rapportées des mastodynies. Déclaration des effets indésirables suspectés 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 : Agence nationale de sécurité du	

		médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr	
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES			
5.1 Propriétés Pharmacodynamiques	Oestrogenes et progestatif par voie locale (G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles).	PROGESTATIF ET ESTROGENES EN ASSOCIATION. (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).	
5.2 Propriétés Pharmacocinétiques	Il existe une diffusion systémique d'une fraction de l'estriol (non chiffrée) et de la progestérogne	Sans modification	
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES			
6.1 Liste des excipients	NA	<i>Adjuvants de lyophilisation :</i> Lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. <i>Enveloppe de la gélule :</i> Gélatine, dioxyde de titane (E 171)	Mise au format QRD
6.5 Nature et contenance du récipient	NA	Flacon verre (type III) de 14 gélules vaginales fermé par un bouchon en élastomère butyl halogéné.	Mise au format QRD
6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination	NA	Pas d'exigences particulières pour l'élimination.	Mise au format QRD
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ			
	LYOCENTRE 24 avenue G.Pompidou – BP429 – 150004 AURILLAC cedex	PROBIONOV RUE DES FRERES LUMIERE 15130 ARPAJON-SUR-CERE	Ampliation du 22/11/2011
8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE			
	AMM 346 104.9: boîte de 14 gélules	346 104-9 ou 34009 346 104 9 3 : 1 flacon en verre de 14 gélules	
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION			
	(1998, rev 09/1999)	22/09/1998 – 22/09/2003	
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE			
	NA	24/09/2013	

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I