



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juillet 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément à l'arrêté du 30 octobre 2004 (JO du 1^{er} décembre 2004)

OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 28 comprimés, code CIP : 351 167-5

OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 28 comprimés, code CIP : 342 436-7

LABORATOIRE SOLVAY PHARMA

Estradiol hémihydraté

Code ATC (2009) : G03CA03

Liste II

Date de l'AMM :

OROMONE 1 mg : 25 mai 1999 (procédure nationale)

OROMONE 2 mg : 9 septembre 1992 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

OROMONE 1 mg :

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

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

OROMONE 2 mg

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

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

Posologie : cf. RCP

Données de prescription : selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2008), OROMONE 1 mg a fait l'objet de 41 000 prescriptions. OROMONE 2 mg a fait l'objet de 34 000 prescriptions.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge (publications relatives aux études HERS¹, WHI^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}, MWS^{16,17,18,19}, E3N^{20,21}, ESTHER^{22,23,24}) ont été prises en compte²⁵.

¹ Hulley S *et al.* Non cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy (HERS II). JAMA, 2002, 288, 58-66

² Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-33.

³ Cauley J *et al.* Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. JAMA 2003 ; 290 : 1729-38

⁴ Chlebowski RT *et al.* Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women (WHI). JAMA 2003 ; 289 : 3243-53

⁵ Anderson G.L. *et al.* Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003 ; 290 : 1739-48

⁶ Schumaker S.A. *et al.* Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2003 ; 289 : 2651-62

⁷ Wassertheil-Smoller S *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003 ; 289 : 2673-63

⁸ Li CI *et al.* Relationship between long duration and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003 ; 289 : 3254-84

⁹ Manson E.J. Estrogen Plus Progestin and Risk of Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2003, 349:523-34

¹⁰ Women's Health Initiative randomized trial. "effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy". JAMA 2004 ; 291 : 1701-12.

¹¹ Women's Health Initiative « Conjugated Equine estrogens and coronary heart disease » Archive International of Medicine, 2006, 166 : 357-65.

¹² Stefanick ML *et al.* "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006 ; 295(14) : 1647-57.

¹³ Curb J. D *et al.* "Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus" Arch Intern Med. 2006, 166 : 772-80.

¹⁴ Anderson GL *et al.* "Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin" Maturitas 2006, 55:103-15

¹⁵ Rossouw JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA, 2007 ; 297 : 1465-77

¹⁶ Million Women Study Collaborators « Breast cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2003 ; 362 : 419-27.

¹⁷ Million Women Study Collaborators « Endometrial cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet, 2005, 365 : 1543-51.

¹⁸ Reeves GK *et al.* "Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis" Lancet, 2006, 19 :1-9.

¹⁹ Beral V *et al.* Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet, 2007 ; 369 : 1703-10

²⁰ Fournier A, Clavel-Chapelon F *et al.* "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". Int J Cancer 2005;114:448-54.

²¹ Fournier A *et al.* Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat , 2008 ; 107(1) : 103-11

²² Scarabin PY, EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group "Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk". Lancet. 2003, 9;362:428-32.

²³ Straczek C, Scarabin PY *et al.* Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. "Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration". Circulation. 2005, 112(22) ; 3495-500

²⁴ Canonico M *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among post menopausal women. Impact of the route of administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115 : 840-845.

²⁵ Lytinen H *et al.*: Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy. Obstetrics & gynecology, 2009:113, 1, 65-73

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) a fait l'objet de plusieurs mises au point et recommandations de l'Afssaps^{26,27,28,29}. Il y est précisé :

- « Actuellement aucune donnée issue d'essais randomisés ne permet de savoir si les risques associés au THM sont influencés ou non par le type d'estrogène (estrogènes conjugués équins, estradiol), ou par le type de progestatif (acétate de médroxyprogestérone, lévonorgestrel, noréthistérone, progestérone, etc.), ou par la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), ou enfin par les modalités d'utilisation du progestatif »²⁸
- « L'Afssaps rappelle qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM estroprogestatif. Ce risque a surtout été démontré avec certains traitements et pourrait varier en fonction du type de THM utilisé. L'étude française E3N²¹ suggère que le risque dépendrait de la nature du progestatif associé à l'estrogène et serait notamment plus faible avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone. »²⁹
- « Le risque thrombo-embolique veineux lié au THM pourrait dépendre de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif d'après l'étude cas-témoin française ESTHER^{22,23}. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM est administré par voie transdermique, excepté lorsque les estrogènes sont associés aux dérivés norpregnanes. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études. Il ne permet en aucun cas de conclure que la voie transdermique réduirait l'ensemble des autres risques induits par le THM, ni que ce traitement peut être prescrit en cas de risque majoré de maladie thrombo-embolique veineuse »²⁸.
- « Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles. L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures :
 - lorsque la patiente présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie
 - lorsque la patiente présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Chez les femmes ménopausées en bonne santé sans trouble du climatère et sans facteur de risque d'ostéoporose, la prescription de THM n'est pas recommandée »²⁸.

- « 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. »²⁹

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

²⁶ « Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif » Communiqué de synthèse - Afssaps, 3 décembre 2003.

²⁷ « Point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause » Afssaps/ANAES, 12 mai 2004.

²⁸ Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

²⁹ Afssaps « Traitement hormonal de la ménopause(THM) » Point d'information – février 2008.