



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 juillet 2005

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

4 sachets - code cip : 367 594-5

Laboratoire THERAMEX

estradiol + levonorgestrel

Liste I

Date de l'AMM : 15/02/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

estradiol hemihydraté 1,5 mg / levonorgestrel 0,525 mg

1.2. Originalité

Premier patch combiné associant en continu estradiol et levonorgestrel.

1.3. Indications

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

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

1.4. Posologie

Pour usage transdermique.

FEMSEPTEVO doit être appliqué une fois par semaine, c'est-à-dire que le dispositif est remplacé tous les 7 jours.

FEMSEPTEVO est un THS combiné continu, sans aucune période d'arrêt de traitement : dès que la patiente retire un dispositif, elle doit immédiatement appliquer le suivant. Oublier de changer un patch à la date prévue peut augmenter la survenue de saignements intercurrents et de spottings.

Chez les femmes en aménorrhée et ne recevant aucun THS ou chez les femmes déjà traitées par un autre THS combiné continu, le traitement par FEMSEPTEVO peut être débuté à n'importe quel moment.

Par contre, les femmes sous THS séquentiel devront commencer le traitement par FEMSEPTEVO juste après la fin de leur hémorragie de privation.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4. du RCP).

Mode d'administration

FEMSEPTEVO doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine (non irritée, ni écorchée), dépourvue de crème, lait ou produit huileux.

FEMSEPTEVO doit être appliqué à un endroit ne présentant pas de plis cutanés importants, par exemple les fesses ou les hanches, et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires (éviter le tour de taille et les vêtements serrés qui peuvent détacher le dispositif transdermique).

FEMSEPTEVO ne doit pas être appliqué sur les seins ou à proximité de ceux-ci. Il est recommandé de ne pas l'appliquer deux fois de suite au même endroit. Un intervalle libre d'au moins une semaine doit être respecté entre les applications sur un même site.

Après ouverture du sachet, la moitié du feuillet de protection doit être détachée en prenant soin de ne pas poser les doigts sur la partie adhésive du dispositif transdermique qui doit être appliquée immédiatement sur la peau. Puis l'autre partie du feuillet de protection doit être détachée et une pression doit être fermement

exercée sur le patch avec la paume de la main au moins 30 secondes en insistant sur les bords. La pression et la chaleur de la main sont indispensables pour assurer une adhésivité optimale du dispositif.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

Dans le cas où un dispositif transdermique se décollerait prématurément, c'est-à-dire avant le 7ème jour (du fait d'activité physique importante, d'hypersudation, de frottement anormal de vêtements), il doit être remplacé par un nouveau dispositif. Afin de faciliter une bonne observance du traitement, il est recommandé de changer le patch à la date initialement prévue et de reprendre le rythme de changement conformément au schéma initial.

Une fois appliqué, le dispositif transdermique doit être protégé par des vêtements pour éviter une exposition directe au soleil.

Le retrait du dispositif transdermique doit se faire doucement afin de ne pas irriter la peau. Si une partie de l'adhésif reste sur la peau, il est possible de l'enlever en frottant doucement avec une crème ou une lotion huileuse.

Après utilisation, FEMSEPTEVO doit être plié en deux (surface adhésive contre surface adhésive) avant d'être jeté.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
03 : HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
F : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION
A : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION
11 : Lévonorgestrel et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les associations estroprogestatives administrées par voie transdermique :

- estradiol + noréthistérone :

ESTALIS 50 µg / 250 µg / 24 h, dispositif transdermique (non commercialisé)

- estradiol + lévonorgestrel :

FEMSEPTCOMBI 50 µg / 10 µg / 24 h, dispositif transdermique

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Ce sont l'ensemble des Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) de la ménopause.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. **Etudes cliniques déposées par le laboratoire :**

Le laboratoire a déposé les résultats de 4 études cliniques randomisées, en double aveugle :

- 2 études versus placebo ayant inclus au total 711 femmes, dont 209 sous FEMSEPTTEVO. L'objectif était de démontrer l'efficacité de FEMSEPTTEVO sur les troubles du climatère, après 3 cycles.

- 2 études réalisées sur 13 cycles et comparant FEMSEPTTEVO
 - . soit à FEMSEPT 50 (50 µg / jour d'estradiol seul), sans progestatif associé : étude EMD 90-171-007 – European Long-term SAfety study (ELSA),
 - . soit à un patch non commercialisé comportant 50 µg d'estradiol + 20 µg de lévonorgestrel: étude EMD 90-171 – 003/SD 1673001.L'objectif de ces 2 études ayant inclus au total 1092 femmes dont 430 sous FEMSEPTTEVO était d'évaluer la tolérance endométriale.

3.1.1. Efficacité

Dans les 2 études versus placebo, il a été observé, à la 12ème semaine de traitement, une différence significative en faveur de FEMSEPTTEVO par rapport au placebo, sur le nombre quotidien de bouffées de chaleur modérées à sévères.

3.1.2. Tolérance

Aucune hyperplasie endométriale n'a été détectée au cours des 12 mois de traitement.

L'incidence de l'aménorrhée a été respectivement de 66 % et de 68 % dans les deux études comparatives, chez les femmes sous FEMSEPTTEVO.

Aucun décollement du patch ou détachement minime n'a été noté dans 82 % des cas, dans l'étude ELSA.

Globalement, la tolérance cutanée a été bonne mais un érythème sévère a été noté chez 1 % des patientes sous FEMSEPTEVO dans l'étude ELSA.

3.1.3. conclusion

Le laboratoire a déposé les résultats de 2 études versus placebo dans lesquelles il a été observé une différence significative en faveur de FEMSEPTEVO par rapport au placebo, à la 12ème semaine de traitement, sur le nombre quotidien de bouffées de chaleur modérées à sévères. Le laboratoire a aussi déposé les résultats de 2 études versus comparateurs actifs, mais ces comparateurs ne sont pas pertinents : un estradiol seul, un patch associant estradiol et levonorgestrel, non commercialisé en France. Aucune hyperplasie endométriale n'a été détectée au cours de ces études.

La Commission aurait souhaité disposer d'études versus produit de comparaison actif pour évaluer l'efficacité de FEMSEPTEVO sur les troubles du climatère.

3.2. Publications récentes

3.2.1. E 3N

E 3N est une étude épidémiologique française qui a concerné près de 55 000 femmes ménopausées de la MGEN.

L'analyse globale des résultats a montré une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THS après 2,8 ans de traitement, avec un risque relatif de 1,2 (IC 95% [1,1 – 1,4]).

L'examen, selon le type d'hormone, suggère qu'avec un estrogène seul, le sur-risque de développer un cancer du sein est minime. En revanche, lorsque l'estrogène est associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein est augmenté de 40 %. La combinaison estrogène + progestérone micronisée semble dépourvue d'effet cancérogène, au moins à court terme (RR=0,9 – IC 95% [0,7 – 1,2]) et est significativement inférieure à celui de la combinaison estrogène + progestatif de synthèse.

Cf. « information presse » publié par l'INSERM le 18/11/2004

3.2.2. Million Women Study (Lancet 2005 ; 365 : 1543-51)

La Million Women Study (MWS) est une étude clinique ayant inclus, en Grande-Bretagne, près de 720 000 femmes sans antécédent de cancer ni d'hystérectomie, entre 1996 et 2001.

Une analyse chez 321 000 femmes ayant déjà utilisé un THS avant l'inclusion dans l'étude a montré que le risque de survenue de cancer de l'endomètre variait en fonction du type de THS utilisé, par rapport aux non-utilisatrices.

Ce risque était :

- diminué chez les femmes ayant utilisé un THS combiné continu (RR=0,71 - IC 95 % [0,56 – 0,90]),
- inchangé chez les femmes ayant utilisé un THS combiné séquentiel (RR=1,05 - IC 95 % [0,91 – 1,22] p=0,5).
- augmenté chez les femmes ayant utilisé de la tibolone

- (RR=1,79 - IC 95 %[1,43 – 2,25] p<0,0001),
- augmenté chez les femmes ayant utilisé un estrogène seul (RR=1,45 - IC 95 %[1,02 – 2,06] p=0,04),

3.2.3. conclusion des publications récentes

Des publications récentes ont montré :

- dans une étude (E3N), une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THS, notamment lorsque l'estrogène avait été associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein était alors augmenté de 40 %.
- dans une autre étude (MWS), une diminution du risque de survenue de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant utilisé un THS combiné continu, par rapport aux non-utilisatrices.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les troubles liés à une carence en estrogène peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. Les hyperplasies endométriales ont une incidence augmentée par la prise d'estrogène seul et peuvent évoluer vers une lésion cancéreuse.

L'estrogène est un traitement symptomatique. Le lévonorgestrel est un traitement préventif des hyperplasies endométriales.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention, chez les femmes non hystérectomisées.

Il existe de nombreuses alternatives à cette spécialité.

Les troubles climatériques modérés à sévères diminuent la qualité de vie d'un nombre important de femmes ménopausées.

Le fardeau de santé publique représenté par ces troubles peut être considéré comme faible.

En termes de santé publique :

- Le fardeau représenté par les cas de cancer de l'utérus induit par le traitement estrogénique des troubles climatériques de la ménopause est faible.
- Le besoin d'un traitement des troubles climatériques est modéré. La composante progestative des THS étant nécessaire chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un estrogène à d'un progestatif contribue à répondre au besoin thérapeutique mentionné ci-dessus.

Il n'existe pas d'argument pour penser que FEMSEPTIVO puisse exercer un impact plus favorable que les autres spécialités associant estrogène et progestatif de

synthèse sur les troubles climatériques et une meilleure protection du risque de cancer de l'endomètre induit par le traitement estrogénique. La spécialité FEMSEPTEVO fait partie des spécialités combinant un estrogène et un progestatif de synthèse et qui induisent un sur-risque de cancer du sein. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FEMSEPTEVO.

Le niveau de service médical rendu par FEMSEPTEVO est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FEMSEPTEVO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres THS actuellement disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Après la ménopause, chez les femmes souffrant de troubles du climatère (bouffées de chaleur...) avec retentissement sur leur qualité de vie, un traitement hormonal substitutif (THS) peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible, avec une information claire sur les risques et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque au moins une fois par an. (Communiqué de synthèse de l'afssaps du 3 décembre 2003 : Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif et point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Afssaps/Anaes – 12 mai 2004).

Le THS est composé d'estrogène associé, chez les femmes non hystérectomisées, à de la progestérone micronisée ou à un progestatif de synthèse.

C'est dans ce cas que FEMSEPTEVO, patch combiné continu, peut être prescrit. D'après les résultats récents de la MWS, le risque de survenue de cancer de l'endomètre était diminué chez les femmes ayant utilisé un THS combiné continu, par rapport aux non-utilisatrices. En revanche, d'après les premiers résultats de l'étude E3N, lorsque l'estrogène est associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein est augmenté de 40 %.

4.4. Population cible

D'après une enquête réalisée par la Sofres pour l'Anaes en avril 2004, 25,5 % des femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans prenaient un THS en décembre 2003. Entre février 2004 et février 2005, les ventes de THS ont diminué de plus de 35 % (EPPM – Dorema). De ce fait, le pourcentage de femmes ménopausées prenant un THS est actuellement plutôt de l'ordre de 16 %.

D'après les données de l'INED, au 1^{er} janvier 2003, près de 9 millions de femmes étaient âgées de 45 à 70 ans en France.

Sur ces bases, le nombre de femmes prenant un THS en France est de près de 1,4 million de femmes.

D'après les données issues de THALES ou de la cohorte E3N, environ 20 % des femmes traitées sont sous estrogènes seuls.

Sur ces bases, la population cible de FEMSEPTEVO est au maximum de 1,1 million de femmes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Conditionnement : adapté à la posologie

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %