

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 21 novembre 2000 (JO du 11 janvier 2001)

THAIS 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets - Code CIP : 340 909-5

THAIS 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets - Code CIP : 340 908-9

THAIS 100 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets - Code CIP : 340 907-2

THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 4 sachets - Code CIP : 352 397-4

THAISSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 4 sachets - Code CIP : 352 399-7

THAISSEPT 75 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique : boîtes de 4 sachets - Code CIP : 352 401-1

Laboratoire BESINS INTERNATIONAL

estradiol

Liste II

Date des AMM :

- THAIS : 4 juin 1996 modifiée notamment le 24 mars 2000 (changement de nom) et le 16 mai 2005 ;
- THAISSEPT : 30 novembre 1999

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

Renouvellement conjoint des spécialités :

OESTRODOSE 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse - Boîte de 1 flacon de 80 g (64 doses) - code CIP : 338 292- 4

OESTRODOSE 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse - Boîte de 1 flacon de 40 g (32 doses) - code CIP : 364 346- 0

OESTROGEL 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en tube – boîte de 1 tube Code : 316 892-9

Date des AMM :

- OESTRODOSE : 17 septembre 1990 modifiée notamment le 6 mars 2000, le 23 décembre 2003 et le 15 juin 2004
- OESTROGEL : 11 mars 1974 validée le 21 août 1996 et modifiée le 23 décembre 2003

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

1.1.1 THAIS - OESTRODOSE - OESTROGEL

Estradiol

1.1.2 THAISSEPT

Estradiol hemihydrate

1.2. Indications

1.2.1 THAIS

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.

1.2.2 THAISSEPT

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

1.2.3 OESTRODOSE – OESTROGEL

- Correction des carences estrogéniques et des symptômes de déficit en estrogènes notamment liés à la ménopause naturelle ou artificielle : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie...).
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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.

1.3. Posologies

1.3.1 THAIS

Appliquer le dispositif transdermique 2 fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le système tous les 3 ou 4 jours.

Trois dosages de THAIS sont disponibles : THAIS 25, 50 et 100 µg/24 h.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Le traitement commence en général avec THAIS 25 µg/24 h.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins et/ou de métrorragies peut indiquer que la dose est trop élevée et doit être diminuée.

Lorsque persistent des signes cliniques évocateurs d'hypoestrogénie (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale,...), il est possible d'utiliser le dispositif transdermique à la dose supérieure.

THAIS 25 µg/24 h (THAIS 50 µg/24 h- THAIS 100 microgrammes/24 heures) peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- Cyclique (discontinu), pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par THAIS 25 µg/24 h- THAIS 50 µg/24 h- THAIS 100 microgrammes/24 heures.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- si THAIS 25 µg/24 heures (THAIS 50 µg/24 h- THAIS 100 microgrammes/24 heures) est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.
- si THAIS 25 µg/24 heures (THAIS 50 µg/24 h- THAIS 100 microgrammes/24 heures) est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif pendant au moins 12 jours par mois (continu séquentiel).

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de spotting et saignements.

1.3.2 THAISSEPT

Trois dosages de THAISSEPT sont disponibles : THAISSEPT 25 , 50 et 75 µg/24 h.

Le traitement commence en général avec THAISSEPT 25 µg/24 h appliqué sur la peau une fois par semaine afin d'assurer un apport continu d'estradiol ; chaque dispositif usagé étant retiré après 7 jours et remplacé par un nouveau.

Si après 1 à 2 mois de traitement par THAISSEPT 25 µg/24 h, les symptômes de déficit estrogénique n'ont pas diminué, un dosage plus élevé de THAISSEPT peut être utilisé.

En cas d'apparition d'effets indésirables ou de symptômes de surdosage (par exemple une sensation de tension des seins et/ou des métrorragies), la posologie doit être réduite.

Le traitement d'entretien doit toujours se faire avec la plus petite dose efficace.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif (autorisé en complément d'un traitement estrogénique) doit être ajouté au moins 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

a) cyclique : THAISSEPT est administré de manière cyclique, généralement 21 jours de traitement suivis d'un intervalle de 7 jours sans traitement. Le progestatif est généralement administré durant 12 à 14 jours du cycle. Des hémorragies de privation peuvent survenir après l'arrêt du progestatif.

b) continu séquentiel : THAISSEPT est administré de façon continue. Le progestatif est ajouté de manière séquentielle, généralement durant 12 à 14 jours (ou plus) de chaque cycle de 28 jours. Ce schéma peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau au cours de l'intervalle libre. Des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du progestatif.

1.3.3 OESTRODOSE- OESTROGEL

L'effet sur la perte osseuse n'est pas observé chez toutes les patientes (cf : rubrique "propriété pharmacodynamique").

La posologie sera éventuellement réadaptée après 2 ou 3 cycles de traitement, en fonction de la symptomatologie clinique, à savoir :

- diminution de la dose en cas de manifestations d'hyperestrogénie, telles que tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, anxiété, nervosité, agressivité ;
- augmentation de la dose en cas de manifestations d'hypoestrogénie, telles que persistance des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, céphalées et troubles du sommeil, asthénie, tendance dépressive.

Un traitement progestatif devra être associé pendant au moins 12 jours par mois.

Une hémorragie de privation peut apparaître après chaque période d'interruption de traitement.

L'application du gel sera faite par la patiente elle-même sur peau propre, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur l'abdomen, les cuisses, les bras, la région lombaire,... **à l'exception des seins**. Le gel ne doit pas être appliqué sur les muqueuses. Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher environ 2 minutes avant de remettre un vêtement. Le gel ne tache pas.

a. OESTRODOSE

Le gel d'estradiol Besins international est présenté en flacon avec pompe doseuse.

Chaque pression délivre 1,25 g de gel, soit 0,75 mg d'estradiol.

La posologie moyenne est de 2,5 g de gel par jour, soit 2 pressions, pendant 24 à 28 jours.

b. OESTROGEL

Chaque mesure de réglette délivre 2,5 g de gel, soit 1,50 mg d'estradiol.
La posologie moyenne est de 1 mesure de la réglette, 24 à 28 jours par mois.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

2.1. THAIS

Avis de la commission du 2 juillet 1997

Amélioration du service médical rendu :

« Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à OESCLIM, MENOEST et DERMESTRIL. »

Avis de la Commission du 27 septembre 2000

Réévaluation du service médical rendu :

« Le service médical rendu par THAIS est important. »

2.2. THAISSEPT

Avis de la Commission du 19 janvier 2000

Service médical rendu

« La correction des troubles liés à la ménopause nécessite une complémentation hormonale substitutive estrogénique sous couverture progestative...L'efficacité de ces spécialités dans cette indication est importante. »

Amélioration du service médical rendu

« Compte-tenu du rythme d'administration hebdomadaire, les spécialités EPIESTROL SEPTEM¹ apportent une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en terme d'observance par rapport aux patchs EPIESTROL et les patchs à appliquer 2 fois par semaine.

Les spécialités EPIESTROL SEPTEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux patchs conçus pour être appliqués pendant une période de 7 jours. »

2.3. OESTRODOSE

Avis de la Commission du 19 décembre 1990

« OESTROGEL 0,06 %, gel pour application locale en flacon pressurisé avec valve doseuse est un nouveau conditionnement d'OESTROGEL tube avec réglette doseuse.

Ce nouveau conditionnement permet de délivrer une quantité moins variable de produit avec une plus grande commodité d'emploi par rapport à la présentation déjà disponible.

Il constitue une amélioration du service médical rendu mineure en terme d'observance et de confort.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics. »

¹ Les spécialités EPIESTROL et EPIESTROL SEPTEM sont à présent exploitées sous les noms de THAIS et THAISSEPT (rectificatif d'AMM du 24 mars 2000)

Avis de la Commission du 5 avril 1995

« La spécialité OESTROGEL 0,06 % gel pour application locale en flacon pressurisé avec valve doseuse des laboratoires BESINS-ISCOVESCO sera exploitée sous le nom de OESTRODOSE 0,06 % gel pour application locale en flacon pressurisé avec valve doseuse. »

Avis de la Commission du 27 mai 1998

Réévaluation du service médical rendu :

« Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques d'OESTRODOSE 0,06 % gel pour application locale, de son rapport bénéfique/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par cette spécialité justifie le maintien de sa prise en charge».

Avis de la Commission du 18 avril 2001

Réévaluation du service médical rendu :

« Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important »

Avis de la Commission du 8 décembre 2004

Inscription du flacon de 40 g en complément du flacon de 80g :

Le SMR de cette spécialité est important.

Avis favorable à l'inscription.

2.4. OESTROGEL

Avis de la Commission du 29 mars 2000

Réévaluation du service médical rendu :

« Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
C : Estrogènes
A : Estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés
03 : Estradiol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

a. THAIS – THAISSEPT :

Les autres dispositifs transdermiques et à base d'oestrogènes :

- Estradiol hémihydraté :

Application du dispositif 1 fois par semaine :

CLIMARA* 50 µg / 24 h

DERMESTRIL SEPTEM 25, 50 et 75 µg/24 heures

ESTRAPATCH 40 µg / 24 h, 60 µg / 24 h, 80 µg / 24 h

FEMSEPT 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h, 100 µg / 24 h

Application du dispositif 2 fois par semaine :

ESTRADIOL G Gam 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

EVAFILM 50 µg / 24 h, 100 µg / 24 h

MENOREST* 25 µg / 24 h, 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et

100 µg / 24 h

OESCLIM 25 µg / 24 h, 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h

- Estradiol :

Application du dispositif 2 fois par semaine :

DERMESTRIL 25, 50 et 100 µg/24 h

ESTRADERM TTS 25 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 100* µg / 24 h

ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 75* µg / 24 h et

100* µg / 24 h

VIVELLEDOT 37,5 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 75* µg / 24 h et 100* µg / 24 h

*Spécialités ayant l'indication Ostéoporose

b. OESTRODOSE – OESTROGEL :

Les autres gel pour application cutanée à base d'oestrogènes :

Estradiol hémihydraté :

DELIDOSE 0,5 mg/0,5 g et 1 mg /1 g

ESTREVA 0,1 %

3.2.2. Evaluation concurrentielle

a. THAIS – THAISSEPT :

Le premier en nombre de journées de traitement : OESCLIM 25 µg / 24 h

Les plus économiques en coût de traitement : ESTRADIOL G Gam 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

Les derniers inscrits (JO 20 août 2004) :

- ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

- VIVELLEDOT 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

b. OESTRODOSE – OESTROGEL :

Le premier en nombre de journées de traitement : ESTREVA 0,1 %

Le plus économique en coût de traitement : DELIDOSE 0,5 mg/0,5 g

Les derniers inscrits (JO 9 août 2005) : OESTRODOSE 0,06 % en flacon de 40 g

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont l'ensemble des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause quelle que soit la voie d'administration.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire n'a pas déposé de nouvelle étude clinique réalisée avec THAIS, THAISSEPT, OESTRODOSE et OESTROGEL.

Depuis quelques années, plusieurs études menées à l'étranger ont mis en évidence les risques liés au traitement hormonal substitutif (THS) : augmentation du risque relatif de survenue de cancers du sein, d'accidents coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents thrombo-emboliques veineux.

Les autorités sanitaires françaises se sont interrogées sur la validité des résultats de ces études étrangères dans le contexte français.

En décembre 2003, sur la base de deux études cliniques (WHI réalisée aux Etats-Unis et MWS réalisée en Angleterre), les indications des THS ont été limitées :

- aux troubles du climatère pendant une durée la plus courte possible.
- en seconde intention dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque de fracture élevé, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à mai 2005), THAIS a fait l'objet de 21 000 prescriptions et THAISSEPT de 27 000 prescriptions. OESTRODOSE a fait l'objet de 250 000 prescriptions et OESTROGEL de 130 000 prescriptions. Les posologies de l'AMM sont respectées.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Les troubles liés à une carence en estrogène peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

L'estrogénothérapie substitutive entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention qui doivent être associés à un progestatif chez les femmes non hystérectomisées.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Dans le strict cadre des recommandations de l'AFSSAPS, le service médical rendu par THAIS, THAISSEPT, OESTRODOSE et OESTROGEL est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Après la ménopause, chez les femmes souffrant de troubles du climatère (bouffées de chaleur...) avec un 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.

L'épargne fracturaire n'est pas démontrée, à long terme, pour les THS. Il n'est donc pas recommandé de prescrire un THS avec ce seul objectif, c'est à dire en l'absence de trouble du climatère.

La prescription d'un THS est, par contre, envisageable chez les femmes qui, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère, présentent des facteurs de risque d'ostéoporose ou des facteurs de risque de fracture. Dans ce cas, elle ne sera envisagée qu'en seconde intention, chez des femmes avec une densité minérale osseuse inférieure à -1, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux biphosphonates et au raloxifène, et en fonction de la gravité de l'ostéopénie ou en cas d'ostéoporose.

La calcithérapie et la vitamine D peuvent être envisagées, au sein de règles hygiéno-diététiques, afin d'éviter l'installation d'une carence calcique.

(Point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Afssaps/Anaes – 12 mai 2004).

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

La Commission se réserve la possibilité de réévaluer le SMR des dispositifs transdermiques ayant un dosage > 50 µg / 24h, dès lors que des publications seront susceptibles de modifier leur place dans la stratégie thérapeutique.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %