

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2001

7 février 2001

FEMSEPTCOMBI 50 µg/ 10 µg/ 24 heures, dispositif transdermique en sachet
Boîte de 4

Lab. LIPHA SANTE

Estradiol hémihydraté, lévonorgestrel

Liste I

Date de l'AMM : 27 septembre 2000

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principes actifs

Estradiol hémihydraté, lévonorgestrel

Originalité

FEMSEPTCOMBI est un traitement séquentiel associant deux types de dispositifs transdermiques :

- un dispositif transdermique contenant de l'estradiol seul, utilisé au cours de la première phase du cycle.
- un dispositif transdermique contenant de l'estradiol et du lévonorgestrel, utilisé au cours de la deuxième phase du cycle.

Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) corrigeant les symptômes liés à la carence estrogénique de la ménopause, notamment troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs), troubles génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire), troubles psychiques, troubles du sommeil, asthénie.

Posologie

Appliquer FEMSEPTCOMBI 50/10 une fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif tous les 7 jours. FEMSEPTCOMBI 50/10 est un traitement séquentiel, sans aucune période d'arrêt de traitement : dès que la patiente retire un dispositif, elle doit immédiatement appliquer le suivant.

Chaque cycle de traitement par FEMSEPT COMBI 50/10 consiste en l'application successive de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol (phase 1) puis de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol et du lévonorgestrel (phase 2).

Ainsi, le traitement se fera impérativement selon le schéma suivant :

- un dispositif de phase 1 une fois par semaine pendant les deux premières semaines.
- puis un dispositif de phase 2 une fois par semaine pendant les deux semaines suivantes.

Chez les femmes ménopausées ne recevant aucun traitement, le traitement peut être débuté à n'importe quel moment.

Chez les femmes traitées par THS combiné continu, le relais par FEMSEPTCOMBI 50/10 peut se faire à n'importe quel moment.

Par contre, les femmes sous THS séquentiel devront terminer le cycle de traitement en cours

avant de commencer un traitement par FEMSEPTCOMBI 50/10.

Le rapport bénéfice/risque devra être réévalué à intervalles réguliers (tous les 6 mois) pour adapter ou arrêter le traitement si nécessaire :

- pendant toute la durée du traitement par FEMSEPTCOMBI 50/10,
- s'il s'agit du passage d'un autre THS au traitement par FEMSEPTCOMBI 50/10.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- 03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
- F : Progestatifs et œstrogènes en association
- B : Progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle
- 09 : Lévonorgestrel et œstrogène

Classement dans la nomenclature ACP

- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- GH : Gynécologie et hormones sexuelles
- C12 : Ménopause
- P3 : Associations estroprogestatives
- P3-2 : Traitement continu (28/28 jours)
- P3-2-2 : Associations séquentielles
- et
- C8 : Hypoœstrogénie
- P2 : Associations estroprogestatives
- P2-2 : Traitement continu (28/28 jours)
- P2-2-2 : Associations séquentielles

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

- Associations estroprogestatives indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause :
 - (i) Traitement discontinu (21/28 jours)
 - CLIMENE (valérate d'œstradiol + acétate de cyprotérone), comprimés
 - DIVINA (valérate d'œstradiol + acétate de médroxyprogestérone), comprimés
 - (ii) Traitement continu (28/28 jours)
 - association à doses fixes :

. KLIOGEST (estradiol + acétate de noréthistérone), comprimés

- associations séquentielles :
 - . CLIMASTON 1 mg/10 mg (estradiol + dydrogestérone), comprimés
 - . CLIMASTON 2 mg/10 mg (estradiol + dydrogestérone), comprimés
 - . TRISEQUENS (estradiol + acétate de noréthistérone), comprimés

- Associations d'estradiol en dispositif transdermique et de progestatifs oraux indiquées dans le traitement hormonal substitutif la ménopause :
 - (i) Estradiol en dispositif transdermique
 - CLIMARA 50 µg/24 h
 - DERMESTRIL 25, 50 et 100 µg/24 h
 - DERMESTRIL SEPTEM 25, 50 et 75 µg/24 h
 - ESTRADERM TTS 25, 50 et 100 µg/24 h
 - FEMSEPT 50, 75 et 100 µg/24 h
 - MENOREST 37,5 – 50 - 75 et 100 µg/24 h
 - OESCLIM 25 - 37,5 - 50 et 75 µg/24 h
 - THAIS 25, 50 et 100 µg/24 h
 - THAIS SEPT 25, 50 et 100 µg/24 h (non commercialisés)
 - (ii) Progestatifs par voie orale
 - COLPRONE 5 mg (médrogestone)
 - DUPHASTON 10 mg (dydrogestérone)
 - ESTIMA 100 mg Gé (progestérone)
 - GESTORAL 10 mg (médroxyprogestérone)
 - LUTENYL 5 mg (nomégestrol)
 - LUTERAN 2 mg (clormadinone)
 - LUTERAN 5 mg (clormadinone)
 - LUTERAN 10 mg (clormadinone)
 - LUTIONEX 0,5 mg (démégestrone) (non commercialisé)
 - LUTOMETRODIOL 2 mg (étynodiol) (non commercialisé)
 - ORGAMETRIL 5 mg (lynestrénol)
 - PRIMOLUT-NOR 10 mg (noréthistérone)
 - PROVERA 10 mg (médroxyprogestérone) (non commercialisé)
 - SURGESTONE 0,125 mg (promégestone)
 - SURGESTONE 0,250 mg (promégestone)
 - SURGESTONE 0,500 mg (promégestone)
 - UTROGESTAN 100 mg (progestérone)
 - UTROGESTAN 200 mg (progestérone)

Médicaments à même visée thérapeutique :

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- les premiers en nombre de journées de traitement :
 - Associations estroprogestatives orales : DIVINA
 - Estradiol en dispositif transdermique : ESTRADERM TTS 50 µg/24 h

Progestatifs par voie orale : UTROGESTAN 100 mg

- les plus économiques en coût de traitement médicamenteux :

- Associations estroprogestatives orales : CLIMASTON 1 mg/ 10 mg
CLIMASTON 2 mg/ 10 mg

- Estradiol en dispositif transdermique : Tous les dispositifs transdermiques à base d'estrogènes à l'exception des spécialités ESTRADERM TTS.

Progestatifs par voie orale : ORGAMETRIL 5 mg

- les derniers produits inscrits :

- Associations estroprogestatives orales : CLIMASTON 1 mg/ 10 mg

- Estradiol en dispositif transdermique : DERMESTRIL SEPTEM 25, 50 et 75 µg/24 h
THAIS SEPT 25, 50 et 75 µg/24 h

Progestatifs par voie orale : UTROGESTAN 200 mg

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999),
Journal Officiel.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Une étude de tolérance a été réalisée en ouvert, sur 13 cycles, chez 156 femmes âgées de 40 à 65 ans, non hystérectomisées et ménopausées depuis plus d'un an.

Critère de jugement principal : incidence d'hyperplasies ou cancers de l'endomètre.

Aucune hyperplasie n'a été observée au cours du traitement par FEMSEPT COMBI 50/10.

Tolérance :

- saignements : 52,6 % des cycles, dont :

. saignements cycliques : 30,3 % des cycles,

. saignements cycliques et intermittents : 9,8 % des cycles,

. saignements intermittents : 12,5 % des cycles.

- pourcentage de cycles aménorrhéiques : 47,4 %,

pourcentage de femmes aménorrhéiques : 24,8 %.

- mastodynies : 9 %.

- allergies ou réactions cutanées : 12,2 %.

Service médical rendu

Les manifestations cliniques de la ménopause : troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires et cutanés, troubles psychiques peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de FEMSEPTCOMBI 50/10 est important.

FEMSEPTCOMBI 50/10 est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par FEMSEPTCOMBI 50/10 est important.

Amélioration du service médical rendu

FEMSEPTCOMBI 50/10 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux traitements de comparaison.

Stratégie thérapeutique recommandée

Chez les femmes non hystérectomisées, lors du traitement symptomatique de la ménopause, un traitement substitutif estrogénique et un traitement progestatif (au moins 12 jours par cycle) doivent être associés pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Le traitement des symptômes liés à la ménopause doit être assorti d'une surveillance clinique : interrogatoire de la patiente, suivi du poids et de la tension artérielle, examen génital chaque semestre, et selon les recommandations de l'ANAES, frottis cervico-vaginaux réguliers et mammographies tous les 3 ans.

Population cible

Les symptômes de déficit en estrogène liés à la ménopause concernent essentiellement les femmes âgées de 45 à 55 ans. Selon une étude publiée récemment (Ringa *et al.*, 1999) 30 à 50 % de ces femmes seraient traitées par thérapie hormonale substitutive, soit 1 300 000 à 2 800 000 femmes.

Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologie de l'AMM.

Il serait souhaitable que soit mis à disposition des dispositifs transdermiques associant d'autres dosages d'estradiol et de lévonorgestrel, notamment 25 µg et 37,5 µg d'estradiol.

Taux de remboursement : 65 %

