

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du
novembre 2000 (JO du 16 janvier 2002)

ESTRADERM TTS 25 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 329 726 5

ESTRADERM TTS 50 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 329 729 4

ESTRADERM TTS 100 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 329 732 5

NOVARTIS PHARMA

Estradiol

Liste II

Date de l'AMM pour les 3 dosages : 7 juillet 1987 modifiée le 17 avril 2000 et le 29 décembre 2003

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Estradiol

1.2. Indications :

- Correction des carences estrogéniques et des symptômes de déficit en estrogènes notamment liés à la ménopause naturelle ou artificielle : troubles vasomoteurs (bouffées vasomotrices), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvovaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie ...),

Indication supplémentaire pour les dosages ESTRADERM TTS 50 µg/24 h et 100 µg/24 h :

- 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 :

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

Le traitement commence en général avec ESTRADERM TTS 50 µg/24 h mais l'analyse de la sévérité de la symptomatologie présentée par la patiente peut orienter le choix initial quant à la quantité d'estradiol à prescrire.

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

Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique (persistance de bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale...), il faut l'augmenter. Le traitement d'entretien doit toujours se faire avec *la plus petite dose efficace*.

ESTRADERM TTS peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- discontinu, (de façon cyclique), pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de deux à sept jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

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

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle 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 le traitement estrogénique est administré de façon 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 le traitement estrogénique est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le **progestatif durant au moins 12 jours chaque mois**.

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

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 ESTRADERM TTS ou
- s'il s'agit d'un passage (switch) d'un autre traitement hormonal substitutif au traitement par ESTRADERM TTS.

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

Avis de la commission du 15 février 1989

« Produit de comparaison : ESTROGEL, gel percutané, tube de 80 g.

Il apparaît à la Commission que l'un et l'autre produit constituent des thérapeutiques indispensables dans la correction des carences estrogéniques et des symptômes des déficits en estrogènes notamment liés à la ménopause naturelle ou artificielle; ces spécialités permettent aux gynécologues, de moduler les prescriptions en fonction des circonstances individuelles.

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. »

Avis de la commission du 19 février 1997

Cet avis concerne uniquement les spécialités ESTRADERM TTS 50 µg et 100 µg.

Caractéristique de la demande : Extension d'indication en prévention de la perte osseuse post-ménopausique :

« ESTRADERM TTS 50 et 100 ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités à base d'estrogènes ayant cette indication. »

Avis de la commission du 2 juillet 1997

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux :

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

Avis de la commission du 6 septembre 2000

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Niveau de service médical rendu pour ces spécialités : important

Avis de la Commission du 13 septembre 2000

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux :

« Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ESTRADERM TTS est important chez les femmes hystérectomisées ou non hystérectomisées, pour ces dernières il est nécessaire d'associer un progestatif.

Le service médical rendu par les spécialités ESTRADERM TTS est important. »

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

3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

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 :

Les autres dispositifs transdermiques à base d'estrogènes :

- 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

THAISSEPT 25 µg / 24 h, 50 µg / 24 h et 75 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

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

100* µg / 24 h

THAIS 25 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 100 µg / 24 h
VIVELLEDOT 37,5 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 75* µg / 24 h et 100* µg / 24 h

*Spécialité ayant l'indication Ostéoporose

3.2.2 Evaluation concurrentielle

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

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 ESTRADERM.

Depuis quelques années, plusieurs études menées à l'étranger ont mis en évidence les risques liés au traitement hormonal substitutif (THS) : augmentation du risque 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 et
- 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), ESTRADERM TTS fait l'objet de 110 000 prescriptions. La posologie de l'AMM est respectée.

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'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire, vertébral et/ou fémoral. Ces fractures peuvent conduire à un état d'invalidité et compromettre le pronostic vital (fracture du col fémoral).

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 pour les troubles du climatère. Ils doivent être associés à un progestatif chez les femmes non hystérectomisées. Les spécialités ESTRADERM TTS sont des médicaments de seconde intention pour l'ostéoporose.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Dans le strict cadre des recommandations de l'AFSSAPS, le service médical rendu par ESTRADERM TTS 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 dosages > 50 µg / 24h, dès lors que des publications seront susceptibles de modifier leur place dans la stratégie thérapeutique.

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %