

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2001

7 février 2001

ESTALIS 50 μ g/ 250 μ g/ 24 heures, dispositif transdermique en sachet
Boîte de 8 et de 24

NOVARTIS PHARMA S.A.

Estradiol hémihydraté, acétate de noréthistérone

Estradiol hémihydraté, acétate de noréthistérone

Liste I

Date de l'AMM : 16 décembre 1999

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, acétate de noréthistérone

Originalité

ESTALIS est un dispositif transdermique associant un estrogène et un progestatif à dose fixe.

Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées.
- Prévention de la perte osseuse post-ménopausique.

Posologie

Appliquer ESTALIS 50/250 deux fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif tous les 3 à 4 jours.

Chez les femmes ménopausées ne recevant aucun traitement hormonal substitutif (THS) estroprogestatif, le traitement peut être débuté à n'importe quel moment.

Chez les femmes traitées par THS combiné continu, le relais par ESTALIS 50/250 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 ESTALIS 50/250. Ce traitement peut être débuté soit le premier jour d'apparition des hémorragies de privation, soit 7 jours après l'arrêt du traitement précédent.

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 ESTALIS 50/250,
- s'il s'agit d'un passage d'un autre THS au traitement par ESTALIS 50/250.

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
- A : Progestatifs et œstrogènes en association
- 01 : Noréthistérone 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)
- P3-2-1 : Associations à doses fixes
- et
- C8 : Hypoestrogénie
- P2 : Associations estroprogestatives
- P2-2 : Traitement continu (28/28 jours)
- P2-2-1 : Associations à doses fixes

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 :

Spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif des symptômes liés à la carence œstrogénique chez les femmes ménopausées et dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique.

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

- Associations d'estradiol en dispositif transdermique et de progestatifs oraux :

- (i) Estradiol en dispositif transdermique

- ESTRADERM TTS 50 et 100 µg/24 h

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

- (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 et préventifs de la perte osseuse post-ménopausique.

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

- Progestatifs par voie orale : ORGAMETRIL 5 mg

- les derniers produits inscrits :

- Associations estroprogestatives orales : CLIMASTON 1 mg/ 10 mg

- Estradiol en dispositif transdermique : MENOREST 37,5 - 50 - 75 et 100 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

Deux études de phases III réalisées sur 6 mois ont comparé ESTALIS à un traitement de référence.

Les patientes incluses étaient des femmes ménopausées, âgées de 40 à 60 ans, aménorrhéiques depuis au moins 6 mois à 1 an, avec un utérus intact, et présentant au moins 3 bouffées de chaleur par jour.

Le critère principal d'efficacité était la différence du nombre de bouffées de chaleur entre le début et la fin du traitement.

- (i) Etude ouverte, en traitement séquentiel (remarque : l'AMM a été obtenue pour le traitement continu) :

Traitement par cycle : - 2 premières semaines : - 2 dernières semaines :	MENOREST 50 ESTALIS 50/250	ESTRADERM TTS 50 ESTRADERM TTS 50 + DUPHASTON
N	145	147
Bouffées de chaleur/jour (Δn)	- 7 $\pm$ 0,39	- 6,2 $\pm$ 0,39
Hyperplasie endométriale (n)	1	0
Patientes ayant présenté au moins 1 épisode de saignements	45 %	29 %

L'incidence des réactions locales était comparable dans les deux groupes.

- (ii) Etude en traitement continu :

Traitement	ESTALIS 50/250	KLIOGEST
N	139	129
Bouffées de chaleur/jour (Δn)	- 6,9 $\pm$ 0,40	- 7,2 $\pm$ 0,43
Hyperplasie endométriale (n)	0	0

Saignements	36,3 %	22,4 %
Spottings	17,8 %	14,6 %
Réactions locales	26 %	-

La diminution du nombre de bouffées de chaleur sous ESTALIS est comparable à celle observée avec les médicaments de référence.

L'incidence des saignements était supérieure sous ESTALIS.

Service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ESTALIS est important.

ESTALIS est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par ESTALIS est important.

Amélioration du service médical rendu

ESTALIS 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 soient mis à disposition des dispositifs transdermiques associant d'autres dosages d'estradiol et d'acétate de noréthistérone, notamment 25 µg et 37,5 µg d'estradiol.

Taux de remboursement : 65 %