

AVIS DE LA COMMISSION

20 février 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans

par arrêté du 11 mars 1999 - (J.O. du 19 mars 1999)

ESTREVA 0,1 %, gel transdermique
(Flacon-tube de 50 g (100 doses) avec pompe doseuse)

Laboratoires THERAMEX

estradiol hémihydraté

Liste II

Date de l'AMM : 10 juillet 1995

rectificatifs : 18 mars 1998, 27 mars 2000, 30 novembre 2000 et
19 février 2001

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint de la spécialité :

ESTREVA, comprimé sécable
(boîte de 28)

Renouvellement d'inscription à compter du 22 février 2000 (avis au JO du 16 mars 2000)

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

estradiol hémihydraté

1.2. Indications

1.2.1. ESTREVA 0,1 %, gel

Traitement hormonal substitutif des symptômes climatiques liés à la ménopause naturelle ou artificielle ou des autres symptômes liés à un déficit en estrogènes (par exemple : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, atrophie urogénitale, troubles de l'humeur).

1.2.2. ESTREVA, comprimé sécable :

Correction de la carence estrogénique de la femme ménopausée, ovariectomisée ou hypogonadique :

- troubles vasomoteurs (bouffées vasomotrices), et trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie...),
 - prévention de l'ostéoporose,
- dans le cadre d'un cycle artificiel en association à un traitement progestatif.

1.3. Posologie

1.3.1. ESTREVA 0,1 %, gel

ESTREVA 0,1 % est un gel transdermique présenté en flacon avec pompe doseuse.

Chaque pression délivre 0,5 g de gel, soit 0,5 mg d'estradiol.

La posologie moyenne est de 1,5 g de gel par jour, soit 3 pressions.

La posologie sera adaptée en fonction des besoins individuels des patientes, d'une éventuelle production résiduelle d'estradiol et des paramètres pharmacocinétiques individuels. La posologie individuelle peut être comprise entre 0,5 et 3 g de gel par jour.

Chez des femmes non hystérectomisées, il est hautement recommandé d'associer un progestatif au moins 12 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

1) discontinu (de façon cyclique) pendant 24 à 28 jours, suivi d'un intervalle libre de tout

traitement de 2 à 7 jours. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement estrogénique. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

- 2) continu : sans aucune période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif sera administré au moins 12 jours par mois. Une hémorragie de privation peut apparaître à l'arrêt du progestatif.
Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

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 ESTREVA 0,1 %, gel ou
- s'il s'agit d'un relais d'un autre traitement hormonal substitutif par ESTREVA 0,1 %, gel.

La surface d'application doit être équivalente à deux fois la taille d'une main.

Le gel sera appliqué par la patiente de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur une peau propre, sèche et intacte sur l'abdomen, les cuisses, les bras ou les épaules.

Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins ou sur les muqueuses.

Le contact avec les yeux doit être évité. Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher 2 minutes avant de remettre un vêtement. Le gel ne tache pas.

Il est conseillé de se laver les mains après l'application du gel.

1.3.2. ESTREVA, comprimé sécable :

Voie orale.

Un comprimé par jour, soit 1,5 mg d'estradiol, de préférence de 21 à 28 jours par cycle, en association séquentielle avec un progestatif.

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

2.1. ESTREVA 0,1 %, gel

Avis de la Commission du 8 novembre 1995

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure de type IV par rapport à OESTRODOSE en terme de commodité d'emploi.

Proposition d'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 de l'AMM.

Avis de la Commission du 4 novembre 1998

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.

2.2. ESTREVA, comprimé sécable

Avis de la commission du 9 octobre 1996

Une étude de biodisponibilité conduite *versus* PROGYNOVA 2 mg a montré la bioéquivalence de ces deux spécialités.

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base d'estradiol dans l'indication des corrections de la carence oestrogénique de la femme ménopausée, ovariectomisée ou hypogonadique.

Les comprimés sécables permettent de réduire les doses en cas de troubles liés au surdosage en estradiol chez certaines femmes.

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 posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte de 28 est adapté à la délivrance mensuelle.

Avis de la commission du 17 novembre 1999

La Commission constate qu'un traitement progestatif est associé à ESTREVA dans environ 80 % des cas (données IMS-DOREMA).

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 - MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement dans la classification ATC (2001)

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 à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités à base d'estrogènes naturels ou conjugués utilisées en thérapie hormonale substitutive, et administrées par voie transdermique, percutanée, orale ou parentérale.

3.3. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

ESTREVA 0,1 %, gel :

estradiol en gel transdermique : DELIDOSE 0,5 mg / 0,5 g et 1 mg / 1 g
OESTRODOSE 0,06 %
OESTROGEL

ESTREVA, comprimé sécable :

estradiol administré par voie orale : PROVAMES 1 mg et 2 mg, comprimé
OROMONE 1 mg et 2 mg, comprimé

3.4. Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

3.4.1. les premiers en nombre de journées de traitement :

- gel : ESTREVA 0,1 %, gel transdermique
- comprimés : PROVAMES 2 mg, comprimé

3.4.2. le plus économique en coût de traitement médicamenteux :

- gel : OESTROGEL, gel transdermique
- comprimés : le coût de traitement est identique pour toutes les spécialités

3.4.3. les derniers produits inscrits :

- gel : DELIDOSE 0,5 mg / 0,5 g et 1 mg / 1 g, gel pour application cutanée
- comprimés : OROMONE 1 mg, comprimé

4 – DONNEES CONSTATEES SUR L'UTILISATION DES MEDICAMENTS

Selon le panel IMS-DOREMA (printemps 2001) :

La spécialité ESTREVA 0,1 %, gel est prescrite à 65,8 % dans les troubles de la ménopause et de la périménopause.

La répartition des posologies est la suivante :
- 2 pressions par jour : 46 %,
- 3 pressions par jour : 34 %,
- 1 pression par jour : 17 %.

La posologie quotidienne moyenne est de 2,2 pressions.

La spécialité ESTREVA, comprimé est prescrite à 59,2 % dans les troubles de la ménopause et de la périménopause.

La répartition des posologies est la suivante :
- 1 comprimé par jour : 73 %,
- 1/2 comprimé par jour : 15 %,

- 2 comprimés par jour : 9 %.

La posologie quotidienne moyenne est de 1,1 comprimé.

Un progestatif est associé à ESTREVA dans 78,6 % (comprimés) à 80 % (gel) des cas.

5 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

Les manifestations cliniques de la post-ménopause liées à la privation hormonale, constituée de troubles vasomoteurs, de troubles trophiques génito-urinaires et cutanés, de troubles psychiques et d'une perte osseuse associée à un risque de fracture, peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu par ESTREVA 0,1 %, gel transdermique et ESTREVA, comprimé est important.

5.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

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.

5.2.1. Conditionnements : ils sont adaptés.

5.2.2. Taux de remboursement : 65 %