

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

CLIMODIENE 2 mg / 2 mg, comprimé
(boîte de 28)

Laboratoires SCHERING

valérate d'estradiol
dienogest

Liste I

Date de l'AMM : 31 octobre 2001

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

valérate d'estradiol
dienogest

1.2. Originalité

Estrogène et progestatif en association fixe, pour administration continue.

1.3. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis au moins un an, et non hystérectomisées.

L'expérience du THS chez les femmes de plus de 65 ans est limitée.

1.4. Posologie

Voie orale.

La posologie est d'un comprimé par jour. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence au même moment.

Un cycle d'administration correspond à 28 jours. Il s'agit d'un traitement continu, sans interruption, c'est-à-dire qu'il faut commencer une plaquette dès que la plaquette précédente est terminée.

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle. Par contre, s'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

Oubli d'un comprimé :

En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris dès que possible. Si la dernière prise remonte à plus de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2001)

Cette association de principes actifs n'est pas répertoriée dans la classification ATC, elle peut être rattachée à:

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
F : Progestatifs et estrogènes en association
A : Progestatifs et estrogènes en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Associations estroprogestatives administrées par voie orale indiquées dans les hypoestrogénies :

Traitement continu (28/28 jours)

Doses fixes :

- estradiol + acétate de noréthistérone : 1 mg / 0,5 mg : ACTIVELLE, comprimé
2 mg / 1 mg : KLIOGEST, comprimé

Doses séquentielles :

- estradiol + dydrogestérone : CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé
CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé
CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé
- estradiol + acétate de noréthistérone : TRISEQUENS, comprimé

Traitement discontinu (21/28 jours)

- valérate d'estradiol + acétate de médroxyprogestérone : DIVINA, comprimé
- valérate d'estradiol + acétate de cyprotérone : CLIMENE, comprimé

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
DIVINA
- le plus économique en coût de traitement :
CLIMASTON
- le dernier inscrit :
CLIMASTON 1 mg/5 mg (JO 7 octobre 2001)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude *versus* KLIOGEST a inclus 581 femmes âgées de plus de 65 ans, ménopausées avec une aménorrhée d'au moins 1 an et ayant des symptômes climatiques.

Critères principaux de jugement :

- indice de Kupperman : différence entre le début et la fin du traitement
- sécurité endométriale : taux d'atrophie à la fin du traitement

Durée de l'étude : 12 mois

Cette étude a été prolongée à 3 ans en ouvert. Durant cette phase toutes les patientes recevaient CLIMODIENE 2 mg / 2 mg.

Traitements :

- 2 mg de valérate d'estradiol / 2 mg de dienogest : CLIMODIENE
- 2 mg de valérate d'estradiol / 3 mg de dienogest
- 2 mg d'estradiol / 1 mg d'acétate de noréthistérone : KLIOGEST

Résultats :

	CLIMODIENE (E ₂ V 2 mg / DNG 2 mg)	E ₂ V 2 mg / DNG 3 mg	KLIOGEST (E ₂ 2 mg / NETA 1 mg)	
N = 581	199	186	196	
Indice de Kupperman :				
- initial	25,64	25,45	24,36	
- après 1 an de traitement	5,58	6,41	6,08	
- différence	- 20,07	- 19,04	- 18,28	NS
Sécurité endométriale				
à 1 an :				
nombre de biopsies	138	112	133	
nombre d'hyperplasie	0	0	0	
atrophie endométriale	90,8 %	87,4 %	87,5 %	
à 2 ans :				
nombre de biopsies	75	61	68	
nombre d'hyperplasie	0	1	0	
à 3 ans :				
nombre de biopsies	40	34	39	
nombre d'hyperplasie	0	0	0	

--	--	--	--	--

DNG : dienogest, E₂ : estradiol, E₂V : valérate d'estradiol, NETA : acétate de noréthistérone,
NS : différence non significative.

Conclusions :

- *Efficacité :*
L'efficacité de CLIMODIENE 2 mg / 2 mg sur l'indice de Kupperman est comparable à celle de KLIOGEST.
- *Sécurité endométriale :*
Un cas de carcinome endométrial a été diagnostiqué après un an de traitement par CLIMODIENE 2 mg / 2 mg chez une femme précédemment traitée par 2 mg de valérate d'estradiol / 3 mg de dienogest.
La sécurité endométriale de CLIMODIENE 2 mg / 2 mg est comparable à celle de KLIOGEST.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La privation hormonale post-ménopausique peut entraîner une dégradation de la qualité de vie, voire un handicap.

CLIMODIENE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives à cette spécialité.

Le service médical rendu par les spécialités CLIMODIENE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

CLIMODIENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments de comparaison.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La correction des carences estrogéniques et des symptômes de déficit en estrogènes, notamment liés à la ménopause fait appel à un traitement substitutif.

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.

4.4. Population cible

La population cible du traitement hormonal substitutif de la ménopause est principalement représentée par les femmes âgées de 50 à 65 ans, soit 5,5 millions de femmes. Les données d'utilisation du THS chez les femmes de plus de 65 ans sont limitées.

En pratique, seules 30 à 40 % des femmes âgées de 50 à 65 ans reçoivent un traitement hormonal substitutif de la ménopause, soit 1,6 à 2,2 millions de femmes.

4.5. 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 l'indication thérapeutique et la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %