

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

DUOVA 1 mg / 2,5 mg, comprimé

DUOVA 1 mg / 5 mg, comprimé

DUOVA 2 mg / 5 mg, comprimé

(boîte de 28)

Laboratoires ORION PHARMA S.A.

valérate d'estradiol

acétate de medroxyprogestérone

Liste I

Date de l'AMM : 15 novembre 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
acétate de medroxyprogestérone

1.2. Originalité

Estrogène et progestatif en association fixe, pour administration continue.

1.3. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de carence estrogénique et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées depuis plus de trois ans, non hystérectomisées.

1.4. Posologie

Un comprimé par jour, par voie orale, sans intervalle libre. Le comprimé doit être pris à peu près au même moment de la journée.

Il est recommandé de débiter le traitement par un comprimé de DUOVA 1 mg/2,5 mg. La posologie peut ensuite être ajustée individuellement en fonction de la réponse clinique.

Si la dose de 1 mg de valérate d'estradiol n'est pas suffisante pour corriger les symptômes de carence estrogénique, la dose peut être augmentée à 2 mg. Utiliser alors DUOVA 2 mg/5 mg à la posologie de 1 comprimé par jour.

La dose de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone est habituellement suffisante pour prévenir les saignements intercurrents. En cas de survenue et de persistance de ces saignements et après élimination d'une anomalie de l'endomètre, la dose peut être augmentée à 5 mg. Utiliser alors DUOVA 1 mg/5 mg à la posologie de 1 comprimé par jour. Le traitement d'entretien se fera avec la dose minimale efficace.

Chez les femmes ménopausées en aménorrhée qui ne prennent pas de traitement hormonal substitutif (THS) ainsi que chez les femmes traitées auparavant par un autre produit THS continu combiné, le traitement par DUOVA peut être débuté n'importe quel jour. Les femmes auparavant traitées par un THS séquentiel doivent débiter le traitement par DUOVA une semaine après la fin du cycle.

L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. Par conséquent, l'effet de 1 mg de valérate d'estradiol peut être moins important que celui de 2 mg.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement dans la classification ATC (2001)

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
12	:	Médroxyprogestérone et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Associations estroprogestatives administrées par voie orale indiquées dans les hypoestrogénies et dans la prévention de la perte de masse osseuse post-ménopausique:

Traitement continu (28/28 jours)

Doses fixes :

- estradiol + acétate de noréthistérone : ACTIVELLE, comprimé
- estradiol + acétate de noréthistérone : KLIOGEST, comprimé

Doses séquentielles :

- estradiol + dydrogestérone : CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé
CLIMASTON 1 mg/10 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 2 mg/10 mg
- le dernier inscrit :
CLIMASTON 2 mg/10 mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude **en ouvert** *versus* KLIOGEST a inclus 440 femmes âgées de 45 à 65 ans, ménopausées depuis au moins 3 ans, ayant un utérus intact. L'analyse de l'efficacité a été réalisée en intention de traiter chez 427 femmes.

Critère principal de jugement : nombre de jours de saignement

Durée de l'étude : 12 mois

Traitements :

- valérate d'estradiol + acétate de medroxyprogestérone :
 - DUOVA 1 mg / 2,5 mg pendant 6 mois
 - DUOVA 1 mg / 5 mg les 6 premiers mois, puis DUOVA 2 mg / 5 mg les 6 derniers mois
- estradiol + acétate de noréthistérone :
 - KLIOGEST (2 mg / 1 mg) pendant 12 mois

Résultats :

- *Saignements* : **Nombre moyen de jours de saignement** :

	DUOVA (MPA 2,5 mg)	DUOVA (MPA 5 mg)	KLIOGEST (E ₂ 2 mg/ NETA 1 mg)	
N = 427	147	140	140	
valérate d'estradiol / MPA	1 mg / 2,5 mg	1 mg / 5 mg		
mois 1 à 3	6,1 jours	5,1 jours	9,8 jours	S
mois 4 à 6	3,5 jours	3 jours	4,5 jours	NS
valérate d'estradiol / MPA		2 mg / 5 mg		
mois 7 à 9		5 jours	6 jours	NS
mois 10 à 12		5,1 jours	4,5 jours	NS

E₂ : estradiol, NETA : acétate de noréthistérone, MPA : acétate de medroxyprogestérone, NS : différence non significative, S : différence significative par rapport à KLIOGEST.

Pendant les trois premiers mois de traitement, le nombre moyen de jours de saignement était plus faible dans les groupes DUOVA comparés à KLIOGEST. A partir du quatrième mois, il était comparable dans les différents groupes.

L'intensité des saignements était comparable dans les groupes DUOVA et KLIOGEST.

- *Sécurité endométriale :*

Aucune hyperplasie n'a été observée sur les biopsies interprétables (40 % dans les groupes DUOVA, 31 % dans le groupe KLIOGEST).

Conclusion :

Au début du traitement, le nombre moyen de jours de saignement est plus faible dans les groupes DUOVA comparés à KLIOGEST. Par la suite, il devient comparable dans les différents groupes.

Aucune donnée n'est disponible au delà de 12 mois de traitement.

La sécurité endométriale est comparable sous DUOVA et KLIOGEST.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La privation hormonale post-ménopausique et ses complications osseuses peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie, voire un handicap.

Les spécialités DUOVA entrent dans le cadre du traitement symptomatique des carences estrogéniques et du traitement préventif de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par les spécialités DUOVA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DUOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments comparables.

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 (THS) 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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %