

AVIS DE LA COMMISSION

15 septembre 2004

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par avis de réinscription du 30 octobre 1999 (JO du 4 novembre 1999)

**OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé**

Boîtes de 28

**Solvay Pharma**

Estradiol hémihydraté

Liste II

Date de l'AMM :

OROMONE 1 mg : 25 mai 1999, rectifiée le 25 janvier 2000, le 17 mars 2000 et le 17 avril 2000

OROMONE 2 mg : 9 septembre 1992, rectifiée le 25 janvier 2000, le 17 mars 2000, le 26 février 2001, le 13 avril 2001 et le 29 décembre 2003.

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

**Rappel de gamme :**

**OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé :**

Inscrit par arrêté du 26 mai 2000 (JO du 8 juin 2000)

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif :

Estradiol hémihydraté

### 1.2. Indication :

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 vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire) et troubles de l'humeur, troubles du sommeil, asthénie.

OROMONE 2 mg a également l'indication suivante :

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. Posologie :

Voie orale.

La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels: l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique 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, il faut l'augmenter.

OROMONE peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- discontinu, (de façon cyclique), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 5 à 6 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

- continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées 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 est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois.

- si le traitement 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.

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 OROMONE ou
- lors du passage (switch) d'un autre traitement hormonal à OROMONE.

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

### **2.1. OROMONE 2 mg**

Avis de la Commission du 22 septembre 1993

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 16 juin 1999

Compte-tenu de la nature des indications thérapeutiques d'OROMONE 2 mg, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par OROMONE justifie le maintien de sa prise en charge.

### **2.2. OROMONE 1 mg**

Avis de la Commission du 19 janvier 2000

OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé complète la gamme OROMONE et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament de comparaison (ASMR V).

### 3. MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC ( 2004)

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 estrogènes par voie orale :

Estradiol  
hémihydraté : ESTREVA 1,5 mg  
PROVAMES 1 et 2 mg

Valérate  
d'estradiol : MERIMONO 1 et 2 mg (non commercialisés)

Seuls les estrogènes dosés à 1,5 et 2 mg ont une indication dans l'ostéoporose

##### 3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : PROVAMES (Base taxe 2002)

Le plus économique en coût de traitement : PROVAMES 2 mg (B/30)

Le dernier inscrit : PROVAMES 2 mg (JO du 20 novembre 2002)

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les estrogènes seuls quelque soit la voie d'administration (vaginale, transdermique)  
ou les associations estroprogestatives.

#### **4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS**

Le laboratoire n'a pas déposé de nouvelle étude clinique réalisée avec OROMONE.

Depuis 1998, plusieurs études menées à l'étranger ont mis en avant un certain nombre de complications liées au traitement hormonal substitutif (THS) : augmentation du nombre 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 février 2004), OROMONE fait l'objet de 194 000 prescriptions pour les motifs suivants :

- troubles de la ménopause dans 34 % des cas,
- contraception dans 14 % des cas.

#### **6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

##### **6.1. Réévaluation du 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).

OROMONE 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. OROMONE 2 mg est un médicament de seconde intention pour l'ostéoporose.

Il existe de nombreuses alternatives à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par OROMONE 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).

Le THS est composé d'estrogène et, chez les femmes non hystérectomisées, d'un progestatif au moins 12 jours par mois.

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. Population cible**

D'après une enquête réalisée par la Sofres pour l'Anaes en avril 2004, 25,5 % des femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans prenaient un THS en décembre 2003.

D'après les données de l'INED, au 1<sup>er</sup> janvier 2003, près de 9 millions de femmes étaient âgées de 45 à 70 ans en France.

Sur ces bases, la population cible d'OROMONE est de près de 2,3 millions de femmes.

#### **6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.4.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à un mois de traitement, à la posologie minimale de 1 comprimé par jour.

6.4.2 Taux de remboursement : 65%.