

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du
21 février 2000 (JO du 26 février 2000)

DELIDOSE 0,5 mg / 0,5 g, gel en sachet-dose
DELIDOSE 1 mg / 1 g, gel en sachet-dose

Boîtes de 28

ORION PHARMA SA

Estradiol hémihydraté

Liste II

Date de l'AMM : 27 décembre 1996 rectifiée le 29 décembre 1999 (changement de dénomination : SANDRENA devient DELIDOSE).

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

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Estradiol hémihydraté

1.2. Indication :

Traitement des symptômes de carence estrogénique liés à une ménopause naturelle ou artificielle.

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

1.3. Posologie :

DELIDOSE est un gel pour application cutanée. DELIDOSE peut être utilisé en traitement continu ou discontinu (de manière cyclique).

La posologie initiale habituelle est de 1,0 mg d'estradiol (1,0 g de gel) par jour mais la dose initiale peut être adaptée en fonction de la sévérité des symptômes cliniques.

La posologie sera éventuellement adaptée après 2 à 3 cycles en fonction de la réponse clinique et comprise entre 0,5 et 1,5 mg d'estradiol par jour (0,5 et 1,5 g de gel par jour).

Chez les patientes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté à DELIDOSE au moins 12 à 14 jours par mois pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Mode d'administration

DELIDOSE est appliqué une fois par jour, alternativement sur la partie inférieure de l'abdomen ou sur la cuisse droite ou gauche. La surface d'application doit être de 1 à 2 fois la surface d'une main.

DELIDOSE ne doit pas être appliqué sur les seins, sur le visage ou sur une peau irritée.

Après application, laisser sécher le gel pendant quelques minutes et ne pas mettre la peau au contact de l'eau avant une heure. Eviter tout contact du gel avec les yeux. Se laver les mains après application.

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

Avis de la Commission du 6 octobre 1999

Les spécialités SANDRENA 0,5 mg/0,5 g et 1 mg/1 g, gels pour application cutanée en sachet n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique de référence.

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 trans-dermique :

Estradiol
hémihydraté : CLIMARA
DERMESTRIL SEPTEM
ESTRADIOL G GAM
ESTRAPATCH
ESTREVA
EVAFILM
FEMSEPT
MENOREST
OESCLIM
THAISEPT

Estradiol :
DERMESTRIL
ESTRADERM TTS
ESTRADIOL NOVARTIS
OESTRODOSE
OESTROGEL
THAIS
VIVELLEDOT

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : ESTREVA 0,1 % (Base taxe 2003)

Le plus économique en coût de traitement : OESTROGEL

Les derniers inscrits : ESTRADIOL NOVARTIS et VIVELLEDOT
(JO du 20 août 2004)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les estrogènes seuls quelle que soit la voie d'administration (vaginale, orale) et les associations estroprogestatives.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé une étude clinique publiée en 2000 (Hirvonen et al. Climateric. 2000 ; 3 : 262-70) et une étude clinique publiée en 2003 (Serfaty et al. Gynecol. Obstet. Fertil. 2003 ; 31 : 525-33).

Etude Hirvonen :

L'objectif de cette étude clinique ouverte, était de comparer l'efficacité et la tolérance de 3 modalités de traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) chez 395 femmes traitées pendant 12 mois par gel d'estradiol (1 mg/j) et réparties en 3 groupes selon la modalité d'administration de l'acétate de médroxyprogestérone (12 jours par mois ou 12 jours par trimestre) et l'ancienneté de la ménopause.

Les 3 modalités de traitement ont été efficaces sur les signes climatiques (bouffées de chaleur, crises sudorales, sécheresse vaginale) évalués sur une échelle visuelle analogique. La tolérance de DELIDOSE a été difficile à évaluer du fait de l'association avec un progestatif. Le traitement a été arrêté prématurément par 4 patientes pour réaction cutanée.

Etude Serfaty :

L'objectif de cette étude clinique était de comparer le taux de maintenance du traitement par THS dans une cohorte de femmes traitées pendant 2 ans par une association orale fixe de valérate d'oestradiol et d'acétate de médroxyprogestérone (n=517) et dans une cohorte traitée par un gel percutané de 17 β oestradiol associé à un progestatif oral laissé au choix du prescripteur (n=420).

Le pourcentage de patientes ayant poursuivi le même THS pendant 2 ans a été significativement plus faible dans le groupe traité par l'association libre (35,5 % des femmes) que dans le groupe traité par l'association fixe (48,5 % des femmes).

Rapport périodique de pharmacovigilance :

Dans le rapport périodique de pharmacovigilance, couvrant la période de mars 2000 à novembre 2003, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été de nature cutanée : dermatite de contact, eczéma, hyperhydrose et un angio-oedème qui s'est résolu spontanément à l'arrêt du traitement.

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, pour certaines spécialités :
- en seconde intention dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture, 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), DELIDOSE a fait l'objet de 19 000 prescriptions dont 14 000 pour les sachets dosés à 0,5 mg/0,5 mg, pour les motifs suivants :

- troubles de la ménopause et de la périménopause dans 84 % des cas,
- contraception dans 15 % des cas.

La posologie moyenne est de 1 sachet par jour et la durée moyenne de traitement est de 147 jours.

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.

DELIDOSE 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.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu par DELIDOSE est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Après la ménopause, chez les femmes souffrant de troubles du climatère (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale ...) avec 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.

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

(Communiqué de synthèse de l'afssaps du 3 décembre 2003 : Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif et point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Afssaps/Anaes – 12 mai 2004).

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

6.3.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

6.3.2 Taux de remboursement : 65%.