

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 6 mars 2000 (JO du 30 avril 2000)

DERMESTRIL 25 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 340 906 6

DERMESTRIL 50 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 340 904 3

DERMESTRIL 100 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 8 sachets
Code CIP : 340 903 7

ROTTAPHARM S.A.R.L.

Estradiol hémihydraté

Liste II

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint des spécialités :

DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24 heures dispositif transdermique :boîtes de 4 sachets
Code CIP ; 352 393 9

DERMESTRIL SEPTEM 50 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 4 sachets
Code CIP ; 352 391 6

DERMESTRIL SEPTEM 75 µg/24 heures dispositif transdermique : boîtes de 4 sachets
Code CIP ; 352 395 1

Date de l'AMM pour les 3 dosages : 19 novembre 1999 modifiée le 14 juin 2000

Inscriptions à compter du 12 avril 2000 (JO du 21 avril 2000)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

1.1.1 DERMESTRIL
Estradiol

1.1.2 DERMESTRIL SEPTEN
Estradiol hémihydraté

1.2. Indications :

1.2.1 DERMESTRIL

Correction des carences estrogéniques et des symptômes de déficit en estrogènes notamment liés à la ménopause naturelle ou artificielle : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvovaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie ...).

1.2.2 DERMESTRIL SEPTEN

Hormonothérapie substitutive pour la correction des symptômes de déficit en estrogènes liés à la ménopause naturelle ou artificielle.

1.3. Posologies :

1.3.1 DERMESTRIL

Appliquer le dispositif transdermique 2 fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le système tous les 3 ou 4 jours.

Le traitement commence en général avec DERMESTRIL 50 µg/24 h, mais l'analyse de la sévérité de la symptomatologie présentée par la patiente peut orienter le choix initial quant à la quantité d'estradiol à prescrire.

Ensuite, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins et/ou de métrorragies peut indiquer en général que la dose est trop élevée.

Lorsque persistent des signes cliniques évocateurs d'hypoestrogénie (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale,...), il est possible d'utiliser le dispositif transdermique à la dose supérieure.

Le traitement d'entretien doit toujours se faire avec la plus petite dose efficace.

DERMESTRIL 25 µg/24 h peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- discontinu (de façon cyclique), pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- continu, non cyclique, sans aucune période d'arrêt de traitement. Ce schéma peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées ou 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 DERMESTRIL 25 µg/24 h est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif pendant **au moins 12 jours par mois** ;
- si DERMESTRIL 25 µg/24 h est administré de façon discontinue (cyclique), le progestatif sera administré **durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estrogène**. 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 DERMESTRIL 25 µg/24 h ou
- s'il s'agit d'un passage (switch) d'un autre traitement hormonal substitutif au traitement par DERMESTRIL 25 µg/24 h.

1.3.2 DERMESTRIL SEPTEN

Trois dosages de DERMESTRIL SEPTEN sont disponibles : DERMESTRIL SEPTEN 25 , 50 et 75 µg/24 h.

Le traitement commence en général avec DERMESTRIL SEPTEN 50 µg/24 h appliqué sur la peau une fois par semaine afin d'assurer un apport continu d'estradiol ; chaque dispositif usagé étant retiré après 7 jours et remplacé par un nouveau.

Ensuite, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels selon l'efficacité ou les symptômes de surdosage. L'apparition d'une sensation de tension des seins et/ou métrorragies indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée en utilisant DERMESTRIL SEPTEN 25 µg/24 h.

Si après 1 à 2 mois de traitement par DERMESTRIL SEPTEN 50 µg/24 h, les symptômes de déficit estrogénique n'ont pas diminué, il faut augmenter la posologie en utilisant DERMESTRIL SEPTEN 75 µg/24 h, une application par semaine.

Le traitement d'entretien doit toujours se faire avec la plus petite dose efficace.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle pour éviter le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

a) discontinu (cyclique) : pendant 21 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de 2 à 7 jours. Un progestatif sera administré au moins durant les 12 derniers jours de traitement par l'estrogène. Chez les femmes non hystérectomisées, durant l'intervalle libre, des hémorragies de privation peuvent survenir.

b) continu (non cyclique) : sans aucune période d'arrêt du traitement. Ce schéma peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau au cours de l'intervalle libre. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif devra être

administré pendant au moins 12 jours par mois. Des hémorragies de privation peuvent apparaître à l'arrêt du progestatif. Pour les femmes ménopausées depuis 1 à 2 ans, le progestatif peut être administré en continu pour éviter les saignements.

DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24 h n'est pas indiqué chez l'enfant.

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

2.1. DERMESTRIL

Avis de la Commission du 23 octobre 1996

Service médical rendu :

« Le service médical rendu du DEMESTRIL 25 µg/24 h, DEMESTRIL 50 µg/24 h et DEMESTRIL 100 µg/24 h est identique à celui des patchs à base d'estrogènes »

Recommandation 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. »

Amélioration du service médical rendu :

« DERMESTRIL, tout comme les spécialités MENOEST et OESCLIM, se présente sous forme de patchs matriciels qui sont mieux tolérés que les patchs à réservoirs (ESTRADERM TTS).

De même que OESCLIM et MENOEST, DERMESTRIL apporte une amélioration du service médical rendu de type IV par rapport à ESTRADERM TTS en terme d'acceptabilité.

DERMESTRIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à OESCLIM et MENOEST. »

Avis de la Commission du 01 décembre 1999 - Réévaluation

Recommandation 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 thérapeutiques et posologies de l'AMM. »

2.2. DERMESTRIL SEPTEM

Avis de la Commission du 19 janvier 2000

Service médical rendu :

« La correction des troubles liés à la ménopause nécessite une complémentation hormonale substitutive oestrogénique sous couverture progestative. L'efficacité des oestrogènes dans le traitement de ces troubles a été démontrée. L'efficacité de ces spécialités dans cette indication est importante. »

Amélioration du service médical rendu :

« Compte-tenu du rythme d'administration hebdomadaire, les spécialités DERMESTRIL SEPTEM apportent une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en terme d'observance par rapport aux patchs DERMESTRIL et les patchs à appliquer 2 fois par semaine.

Les spécialités DERMESTRIL SEPTEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux patchs conçus pour être appliqués pendant une période de 7 jours. »

Recommandation 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. »

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

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 dispositifs transdermiques à base d'estrogènes :

- Estradiol hémihydraté :

Application du dispositif 1 fois par semaine :

CLIMARA* 50 µg / 24 h

ESTRAPATCH 40 µg / 24 h, 60 µg / 24 h, 80 µg / 24 h

FEMSEPT 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h, 100 µg / 24 h

THAISSEPT 25 µg / 24 h, 50 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

Application du dispositif 2 fois par semaine :

ESTRADIOL G Gam 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

EVAFILM 50 µg / 24 h, 100 µg / 24 h

MENOREST* 25 µg / 24 h, 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

OESCLIM 25 µg / 24 h, 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h

- Estradiol :

Application du dispositif 2 fois par semaine :

ESTRADERM* TTS 25 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 100* µg / 24 h

ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

THAIS 25 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h

VIVELLEDOT 37,5 µg / 24 h, 50* µg / 24 h, 75* µg / 24 h et 100* µg / 24 h

*Spécialité ayant l'indication Ostéoporose

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : OESCLIM 25 µg / 24 h

Les plus économiques en coût de traitement : ESTRADIOL G Gam 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

Les derniers inscrits (JO 20 août 2004) :

- ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h
- VIVELLEDOT 37,5 µg / 24 h, 50 µg / 24 h, 75 µg / 24 h et 100 µg / 24 h

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont l'ensemble des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause quelle que soit la voie d'administration.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

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

Depuis quelques années, 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.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à mai 2005), DERMESTRIL fait l'objet de 39 000 prescriptions et DERMESTRIL SEPTEM de 23 000 prescriptions.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Les troubles liés à une carence en estrogène peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

L'estrogène 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 qui doivent être associés à un progestatif chez les femmes non hystérectomisées.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Dans le strict cadre des recommandations de l'AFSSAPS, le service médical rendu par DERMESTRIL et DERMESTRIL SEPTEM 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 et point presse sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Afssaps/Anaes – 12 mai 2004).

Le THS est composé d'estrogène, associé chez les femmes non hystérectomisées, à de la progestérone micronisée ou à un progestatif de synthèse.

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.

La Commission se réserve la possibilité de réévaluer le SMR des dosages > 50 µg / 24h, dès lors que des publications seront susceptibles de modifier leur place dans la stratégie thérapeutique.

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %