



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

VAGIFEM 10 microgrammes, comprimé vaginal
B/ 3 plaquettes de 6 applicateurs contenant 1 comprimé (CIP : 360 377-9)

Laboratoire NOVONORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

estradiol

Code ATC (2011) : G03CA03

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 19 mai 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle
pays rapporteur : suède)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

estradiol

1.2. Indication

« Traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

1.3. Posologie

« VAGIFEM 10 microgrammes est administré par voie vaginale à l'aide d'un applicateur.

Posologie initiale: un comprimé vaginal par jour pendant 2 semaines.

Posologie d'entretien: un comprimé vaginal deux fois par semaine.

Le traitement peut être débuté n'importe quel jour.

Si la patiente a oublié de prendre une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Il faut éviter de prendre une double dose.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.

VAGIFEM 10 microgrammes peut être utilisé chez des femmes avec ou sans utérus intact.

Lors du traitement, notamment lors des deux premières semaines d'administration quotidienne, une absorption systémique minimale peut survenir mais comme les taux d'estradiol dans le plasma ne sont généralement pas plus élevés que les taux normaux liés à la ménopause, l'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

Les infections vaginales doivent être traitées avant le début d'un traitement par VAGIFEM 10 microgrammes. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03C : Estrogènes
G03CA : Estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés
G03CA03 : Estradiol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Indiqués dans le traitement de l'atrophie vaginale post ménopausique et administrés par voie vaginale :

DCI	Spécialité	Indication	Posologie	SMR
Promestriène	COLPOTROPHINE capsule vaginale	Troubles trophiques vulvo-vaginaux.	Une capsule par jour, par voie vaginale par cures de 20 jours. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.	modéré
Estriol	PHYSIOGINE 0,5mg ovule	Affections vulvo- vaginales dues au déficit estrogénique de la post-ménopause naturelle ou chirurgicale : atrophie vaginale, prurit vulvaire, dyspareunie, ulcérations	Un ovule par jour jusqu'à régression des symptômes, en moyenne au bout de trois semaines, suivi d'un traitement d'entretien d'un ovule deux jours par semaine.	faible
Lactobacillus casei Estriol Progestérone	FLORGYNAL, gélule vaginale TROPHIGIL, gélule vaginale	Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique - Soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.	Une gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours puis une gélule par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.	modéré
Estriol	GYDRELLE 0,1%, crème vaginale	Affections vulvo- vaginales dues à la carence estrogénique post-ménopausique : - atrophie vaginale, - prurit vulvaire, dyspareunie.	- Pendant la première semaine de traitement, 1 fois par jour : une application vaginale de 1 g de crème et une application en couche mince de cette crème sur la vulve. - Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les deux jours.	modéré
<u>Estriol</u>	PHYSIOGINE 0,1% crème vaginale	Affections vulvo- vaginales dues au déficit estrogénique de la post-ménopause naturelle ou chirurgicale : atrophie vaginale, prurit vulvaire, dyspareunie, ulcérations	Une application de crème jusqu'à régression des symptômes, en moyenne au bout de trois semaines, suivie d'un traitement d'entretien d'une application de crème deux jours par semaine.	modéré
Estriol	TROPHICREME 0,1% crème vaginale	Affections vulvovaginales dues à la carence oestrogénique post- ménopausique : • atrophie vaginale • prurit vulvaire • dyspareunie	Pendant la première semaine de traitement, 1 fois par jour: une application vaginale, et une application en couche mince de cette crème sur la vulve. Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines): une application tous les deux jours. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue; des cures d'entretien peuvent être nécessaires	modéré

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Estrogènes ou associations estroprogestatives indiqués dans le traitement hormonal substitutif des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées¹.

¹ Ces traitements sont administrés par voie orale ou transdermique

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 3 études cliniques, dont une étude pharmacocinétique.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude VAG-1850

Une étude pharmacocinétique de l'absorption systémique de l'estradiol au cours d'un traitement par VAGIFEM 10 µg a été réalisée pendant 10 semaines chez 29 femmes ménopausées ayant des symptômes de vaginite atrophique. Cette étude a montré une faible absorption systémique de l'estradiol, avec une importante variabilité interindividuelle. Les concentrations endométriales d'estradiol ne sont pas disponibles.

3.1.2 Etude VAG-2195²

Objectif

Étudier l'efficacité de VAGIFEM 10 µg sur les symptômes cliniques et des paramètres objectifs d'atrophie vaginale.

Méthode : Etude randomisée 2 :1, en double aveugle versus placebo.

Principaux critères d'inclusion :

- femmes ménopausées depuis au moins 2 ans,
- âgées d'au moins 45 ans,
- taux d'estradiol < 20 pg/ml et taux de FSH > 40 mUI/ml,
- ayant au moins 3 symptômes urogénitaux d'atrophie, dont un d'intensité modérée ou sévère : sécheresse vaginale, irritation ou prurit vaginal et / ou vulvaire, douleur vaginale, dysurie, dyspareunie et saignements en cas d'activité sexuelle.
- Cytologie vaginale comprenant 5% ou moins de cellules superficielles, pH vaginal > 5,
- Epaisseur endométriale < 4 mm à l'échographie par voie vaginale.

Traitement : 1 comprimé vaginal par jour pendant 2 semaines puis 2 comprimés par semaine pendant 50 semaines.

Principaux critères de jugement primaires : variation entre l'inclusion et la semaine 12

- de l'index de maturation vaginale (% de cellules parabasales, intermédiaires et superficielles)
- de la valeur de la maturation vaginale : $MV = (0 \times \% \text{ de cellules parabasales}) + 0,5 \times \% \text{ de cellules intermédiaires}) + (1 \times \% \text{ de cellules superficielles})$
- du pH vaginal, coté en 4 catégories : 1 (absence d'atrophie) : <5 ; 2 (atrophie légère) : 5 à 5,49 ; 3 (atrophie modérée) : 5,5 à 6,49 ; 4 (atrophie sévère) : > 6,49
- du score moyen du symptôme le plus gênant à l'inclusion. L'intensité des symptômes était cotée de 0 (absent) à 3 (sévere) et évaluée par les patientes.

Principaux critères de jugement secondaires : variation des mêmes critères entre l'inclusion et la semaine 52.

Statistiques :

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en ITT : patientes ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu une mesure avant traitement et une mesure sous traitement, avec utilisation de la dernière mesure observée.

Le score clinique a été analysé par analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur les valeurs de base.

² Simon J *et al.* Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1053-60

Les autres critères de jugement principaux : index de maturation vaginale (% de cellules parabasales, intermédiaires et superficielles), valeur de la maturation vaginale et pH vaginal ont aussi été analysés par ANCOVA.

Ni le rapport d'étude clinique ni la publication ne mentionnent de prise en compte de la multiplicité des tests statistiques effectués, notamment sur les critères de jugement principaux.

Résultats

Au total, 309 femmes ont été incluses. Leurs caractéristiques figurent dans le *tableau 2*

Parmi ces 309 patientes, 10,6% ont arrêté l'étude en raison de l'inefficacité du traitement dans le groupe placebo et 2,9% dans le groupe VAGIFEM 10 µg ;

Tableau 2 : caractéristiques des patientes incluses

	Placebo n =104	VAGIFEM 10 µg n =205
Age moyen (ans)	57,7 ± 5,3*	57,5 ± 5,6*
Poids moyen (kg)	66,2 ± 12*	66,3 ± 10,5*
IMC (kg/m ²)	24,9 ± 4,3*	25,2 ± 3,5*
Ancienneté de la ménopause (ans)	8,2 ± 5,3*	8 ± 5,8*

* écart-type

Les résultats des principaux critères de jugement figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : résultats des principaux critères d'efficacité (variation à 12 semaines)

Variation entre l'inclusion et la semaine 12	Placebo	VAGIFEM 10 µg
Index de maturation vaginale*	n =102 - 9,3%†/5,4%‡/3,8%§	n =195 -37% †/23,9%‡/13,2%§
Valeur de la maturation vaginale ± écart type	n =102 6,5 ± 22,4	n =195 25 ± 26,2
pH vaginal – cotation moyenne ± écart type ¶	n =102 - 0,4 ± 0,8	n =202 - 1,3 ± 1
Sévérité du symptôme le plus gênant ± écart type**	n =86 - 0,9 ± 0,9	n =177 - 1,2 ± 0,9

*: p<0,001 entre groupes (ANCOVA) pour la variation de chaque type de cellules ; † : cellules parabasales ; ‡ : cellules intermédiaires ; § : cellules superficielles ; || : p<0,001 entre groupes (ANCOVA) ; ¶ : p<0,001 entre groupes (ANCOVA) ; **: p=0,003 entre groupe (ANCOVA)

Tableau 4 : résultats des critères d'efficacité secondaires (variation à 52 semaines)

Variation entre l'inclusion et la semaine 52	Placebo	VAGIFEM 10 µg
Index de maturation vaginale moyen	n =102 - 8,4%*/4,9%†/3,5%‡	n =198 -36,1% */23,1%†/13%‡
Valeur de la maturation vaginale moyenne	n =102 5,9 ± 23,7§	n =198 24,5 ± 25,6§
pH vaginal score de sévérité, cotation moyenne	n =102 - 0,4 ± 0,8§	n =202 - 1,1 ± 1
Symptôme le plus gênant score de sévérité, cotation moyenne	n =92 - 0,9 ± 0,9	n =186 - 1,2 ± 0,8

*: cellules parabasales ; † : cellules intermédiaires ; ‡ : cellules superficielles ; § : écart-type ; || : les deux symptômes les plus fréquemment mentionnés comme les plus gênants ont été sécheresse vaginale et dyspareunie.

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude VAG-1850

Parmi les 29 patientes incluses, 23 ont présenté un ou plusieurs événements indésirables. Les plus fréquents ont été : céphalées (27,6%), nausées (13,8%), leucorrhées (13,8%)
Aucune patiente n'a eu d'événement indésirable grave. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement liée à un événement indésirable.

3.2.2 Etude VAG-2195

Sur les 309 patientes randomisées, 4,8% dans le groupe placebo et 5,4% dans le groupe VAGIFEM 10 µg on arrêté l'étude en raison d'événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalées (12,6% des patientes dans le groupe placebo versus 7,3% dans le groupe VAGIFEM 10 µg) ; mycose (2,9% versus 8,3%) ; prurit vulvovaginal (1,9% versus 7,8%) ; écoulement vaginal (7,8% versus 5,9%) ; rhinopharyngite (6,8% versus 6,8%) ; douleurs dorsales (1,9% versus 6,8%) et diarrhée (0% versus 5,4%).

Trois événements indésirables graves survenus dans le groupe VAGIFEM 10 µg ont été considérés comme liés probablement ou potentiellement au produit étudié : 1 adénocarcinome endométrial de stade II, 1 extrasystole ventriculaire et 1 cholécystite sur lithiase vésiculaire.

Un cas d'hyperplasie endométriale complexe sans atypies a été diagnostiqué chez une patiente qui n'avait pris VAGIFEM 10 µg que pendant 9 jours.

3.2.3 Etude VAG-1748³

Objectif

Evaluer la tolérance endométriale de VAGIFEM 10 µg.

Méthode

Etude ouverte non comparative

Principaux critères d'inclusion :

- femmes ménopausées depuis au moins 2 ans,
- âgées d'au moins 45 ans,
- taux d'estradiol < 20 pg/ml et taux de FSH > 40 mUI/ml,
- ayant au moins 3 symptômes urogénitaux d'atrophie, dont un d'intensité modérée ou sévère : sécheresse vaginale, irritation ou prurit vaginal et / ou vulvaire, douleur vaginale, dysurie, dyspareunie et saignements en cas d'activité sexuelle.
- cytologie vaginale comprenant 5% ou moins de cellules superficielles, pH vaginal > 5,
- épaisseur endométriale < 4mm à l'échographie endovaginale

Traitement : 1 comprimé vaginal par jour pendant 2 semaines puis 2 comprimés par semaine pendant 50 semaines.

Critère de jugement principal :

Taux d'hyperplasie endométriale diagnostiquées sur biopsie d'endomètre en fin d'étude.

Statistiques :

Selon les recommandations de l'EMA⁴, l'incidence des anomalies sur les biopsies d'endomètre (hyperplasie simple, avec atypies, cancer ou autres) doit être statistiquement inférieure à 2% après 1 an de traitement hormonal substitutif de la ménopause : la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la fréquence observée des anomalies endométriales ne doit pas être supérieure à 2%. Pour une puissance d'au moins 80%, le nombre de sujets nécessaires à traiter pendant 1 an est de 300.

Résultats

Au total, 336 patientes ont été incluses, dont 292 ont terminé l'étude.

Les patientes incluses étaient âgées en moyenne de 59,5 ± 6,2 ans, leur poids était en moyenne de 66,2 ± 9,9 kg, leur IMC de 24,6 ± 3,4 kg/m² et l'ancienneté de leur ménopause de 9,4 ± 5,9 ans.

3 Ulrich LS *et al.* Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010 ; 13 : 228-237

4 Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of estrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. EMEA 2005

Toutes les patientes ont eu une biopsie d'endomètre à l'inclusion, et 283 à 52 semaines, dont 261 biopsies évaluables. Dans les autres cas, la biopsie n'a pas ramené de tissu (n=21) ou en quantité insuffisante (n=1).

Il n'a pas été diagnostiqué d'hyperplasie ni de cancer de l'endomètre dans cette étude.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : rhinopharyngite (5,1% des patientes), céphalées (4,8%), infection urinaire (3,6%) ; 5,4% des patientes incluses ont arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au produit.

Un décès a été considéré non imputable au produit étudié.

3.2.4 Analyse groupée des études VAG-2195 et VAG-1748

Le taux d'incidence des anomalies endométriales sur biopsies d'endomètres a été calculé sur les populations des 2 études groupées.

Deux cas d'hyperplasie/carcinome ont été observés sous traitement : un adénocarcinome considéré comme probablement lié au traitement et un cas d'hyperplasie chez une patiente ayant pris le traitement pendant 9 jours.

Le nombre de biopsies interprétables à 52 semaines était de 386. Le taux d'incidence des hyperplasies/cancers de l'endomètre était de 0,52% IC bilatéral à 95% : [0,06% ; 1,62%]

3.3. Conclusion

Une étude de pharmacocinétique a montré une faible absorption systémique de l'estradiol, avec une importante variabilité interindividuelle. Les concentrations endométriales d'estradiol ne sont pas disponibles.

Au total, malgré la fréquence de la pathologie, seulement 645 patientes ont été incluses dans les études d'efficacité ; 541 ont été incluses dans les groupes traités dont 386 ont eu une biopsie d'endomètre évaluable à 1 an de traitement.

Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo ayant inclus 309 patientes, les variations moyennes entre l'inclusion et la 12^{ème} semaine de traitement pour les 3 critères de jugement principaux (index de maturation vaginale, cotation du pH vaginal et score du symptôme le plus gênant à l'inclusion) ont été plus élevées avec VAGIFEM qu'avec le placebo. Cette différence s'est maintenue à la 52^{ème} semaine de traitement. La pertinence clinique de la quantité d'effet du seul critère de jugement principal clinique (score du symptôme le plus gênant à l'inclusion) est difficile à apprécier et en l'absence de comparaison avec un autre traitement indiqué dans le traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées, l'apport clinique de VAGIFEM ne peut être évalué.

Les événements indésirables les plus fréquents dans les 3 études ont été des céphalées.

L'effectif de l'étude de tolérance endométriale ayant été insuffisant, il a été groupé avec celui du groupe traité de l'étude versus placebo afin de déterminer l'incidence des anomalies endométriales (hyperplasies/ carcinomes) à 1 an sous traitement. Les patientes incluses étaient ménopausées en moyenne depuis 8 ans dans une étude et depuis 9 ans dans l'autre. Un adénocarcinome et une hyperplasie ont été diagnostiqués, correspondant à une incidence de 0,52%, IC bilatéral à 95% : [0,06% ; 1,62%], résultat dans les limites des recommandations de l'EMA concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'atrophie vaginale due à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de VAGIFEM n'a pas été comparée à celle d'un comparateur actif alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques. L'incidence des hyperplasies et cancers de l'endomètre calculée sur 386 biopsies d'endomètre effectuées à 52 semaines de traitement était dans les limites des recommandations de l'EMA pour un traitement hormonal substitutif de la ménopause : 0,52% [0,06% ; 1,62%] (IC bilatéral à 95%). Cependant la tolérance, en particulier endométriale, de l'administration vaginale de 10 µg d'estradiol 2 fois par semaine à plus long terme n'est pas connue, notamment chez des femmes ayant commencé le traitement peu de temps après leur ménopause (les patientes incluses dans les études comportant une biopsie d'endomètre étaient ménopausée depuis 8 et 9,4 ans en moyenne). Dans ces conditions, le rapport efficacité/effets indésirables est faible, particulièrement en raison des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment au niveau de l'endomètre.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées est faible.

Le traitement de l'atrophie vaginale ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais disponibles et notamment en l'absence de données comparative versus les traitements existants, il n'en est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou de qualité de vie pour VAGIFEM. De plus, la transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait de l'incertitude sur la tolérance endométriale à long terme de cette spécialité (à base d'estradiol).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VAGIFEM dans cette indication.

Après la ménopause, un traitement hormonal substitutif (THS) peut être instauré chez les femmes souffrant de troubles du climatère (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...) avec un retentissement sur leur qualité de vie, si elles le souhaitent, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible et dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications, avec une information claire sur les risques et une réévaluation régulière du rapport bénéfique/risque au moins une fois par an⁵.

Chez les femmes qui ne prennent pas de traitement hormonal substitutif, ou chez qui les doses ne peuvent être augmentées, il peut être nécessaire, en cas de signes locaux, de traiter ou de compléter le traitement par l'ajout d'estrogènes administrés par voie locale.

Toutefois, en l'absence de comparaison avec une des alternatives thérapeutiques disponibles dans le traitement par voie locale, cette spécialité ne peut être située dans la stratégie thérapeutique de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité **est insuffisant** pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

5 Afssaps « Traitement hormonal de la ménopause(THM) » Point d'information – février 2008

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.