

**Haute Autorité de santé**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

**DICYNONE 250 mg, comprimé**  
**B/20 (code CIP : 303 089.8)**

**DICYNONE 250 mg/2ml, solution injectable IV IM**  
**B/6 (code CIP : 303 088.1)**

**Laboratoires SANOFI SYNTHELABO**

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

### 1.1. Principe actif

Étamsylate

### 1.2. Indications remboursables

Proposé dans :

En médecine :

- les saignements par fragilité capillaire,
- les ménorragies sans causes organiques décelables.
- En chirurgie générale ou spécialisée (ORL, ophtalmologie, gynécologie) : la diminution des pertes sanguines au cours des interventions chirurgicales, en particulier hémorragies en nappe, malades sous anticoagulants

## 2. DONNEES DISPONIBLES

### 2.1. Efficacité

- **Fragilité capillaire**

Aucune donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire

- **Ménorragies**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Dans cette indication, le laboratoire a présenté 3 études cliniques :

G. CHAMBERLAIN et al (1991)<sup>1</sup>

Étude comparative, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé étamsylate versus acide méfénamique dans le traitement des ménorragies.

L'étude a inclus 44 patientes âgées de 18-55 ans ayant des ménorragies (perte de sang > 80 ml pendant au moins 1 des 2 cycles avant l'inclusion) et présentant des cycles menstruels réguliers.

L'analyse a porté sur 34 patientes (16 sous étamsylate et 18 sous acide méfénamique). 10 patientes ont été exclues de l'analyse : 6 (3 de chaque groupe) n'ont jamais pris le traitement, 3 (1 acide méfénamique, 2 étamsylate) ont arrêté après 1 mois de traitement pour des raisons non liées au traitement, 1 patiente du

---

1 G. CHAMBERLAIN et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding- Brit ;J. Obstet.gynaecol.1991; 98:707-711.

groupe étamsylate a arrêté le traitement pour intolérance (diarrhée, bouffées de chaleur).

Les patientes ont reçu soit 500 mg d'étamsylate par voie orale 4 fois par jour soit 500 mg d'acide méfénamique par voie orale 3 fois par jour du premier au dernier jour de leurs règles, pendant 3 cycles.

Les patientes ont été suivies pendant 4 cycles, 3 avec traitement puis 1 sans traitement.

Critère d'évaluation d'efficacité :

mesure de l'hémorragie menstruelle (méthode d'extraction aqueuse à partir de la serviette hygiénique suivie d'un dosage colorimétrique)

on ne dispose pas des résultats des comparaisons entre les 2 groupes mais seulement des résultats sur les saignements dans chaque groupe.

Commentaires :

Les résultats en valeur absolue sur le critère de jugement principal « hémorragie menstruelle exprimée en ml » ne sont pas indiqués dans la publication.

La faiblesse de l'effectif et l'exclusion de l'analyse de 10 patientes ne permettent pas d'interpréter ces résultats.

La posologie d'étamsylate utilisée dans l'étude (2000 mg/j) est **supérieure à celle recommandée par l'AMM** (posologie maximale 1500 mg par jour).

#### J. BONNAR et al (1996)<sup>2</sup>

Etude comparative contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité de l'étamsylate versus acide méfénamique et acide tranexamique dans le traitement des ménorragies.

Cette étude a inclus 76 patientes âgées de 35-46 ans souffrant de ménorragies (perte de sang > 80 ml).

Les patientes ont reçu soit 500 mg d'étamsylate toutes les 6 heures (soit 2000 mg par jour, n=27) soit 500 mg d'acide méfénamique toutes les 8 heures (soit 1500 mg par jour, n=23) ou 1 g d'acide tranexamique toutes les 6 heures (soit 4 g par jour, n=26), pendant 5 jours à partir du premier jour de leurs règles, pendant 3 cycles menstruels consécutifs.

Les critères d'évaluation d'efficacité ont été :

- la mesure de l'hémorragie menstruelle (méthode d'extraction aqueuse à partir de la serviette hygiénique suivie d'un dosage colorimétrique)
- la durée du saignement
- l'appréciation par la patiente de l'hémorragie menstruelle
- l'utilisation des serviettes
- les dysménorrhées
- les effets indésirables

Résultats

L'analyse a porté sur 76 patientes.

---

2 J.BONNAR et al.Treatment of menorrhagia during menstruation : randomised controlled trial of ethamsylate, acide méfénamique, acide tranexamique-BMJ 1996; 313 : 579-582.

Durant les 3 cycles de traitement, l'étamsylate n'a eu aucun effet sur la réduction de l'hémorragie menstruelle moyenne, tandis que l'acide méfénamique a réduit l'hémorragie menstruelle moyenne de 20% (hémorragie menstruelle 186 ml avant traitement, 148 ml pendant traitement),  $p < 0,001$  et l'acide tranexamique de 54% (hémorragie menstruelle 164 ml avant traitement, 75 ml pendant traitement),  $p < 0,001$ .

L'utilisation des serviettes a été significativement réduite sous acide méfénamique et sous acide tranexamique.

Conclusion :

La posologie d'étamsylate utilisée dans l'étude (2000 mg/j) est **supérieure à celle recommandée par l'AMM** (posologie maximale 1500 mg par jour).

Les posologies de l'acide méfénamique et de l'acide tranexamique correspondent à l'AMM.

La supériorité de l'étamsylate par rapport à l'acide méfénamique et l'acide tranexamique n'a pas été démontrée dans cette étude.

#### Etude SMITH 1998-2000 (non publiée)

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant évalué chez 160 patientes, l'efficacité et la tolérance de l'étamsylate (500 mg 3 fois/j) versus placebo chez des patientes présentant de ménorragies primaires.

Les populations incluses dans les 2 centres n'étaient pas comparables en termes d'antécédents, d'hémorragie menstruelle, et d'observance.

Compte tenu de la non-comparabilité des 2 groupes à l'inclusion et du fait que seul un abstract de cette étude non publiée est disponible, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte. De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur le critère principal.

- **chirurgie**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Dans cette indication, 3 études cliniques ont été fournies par le laboratoire.

- LYTH et al. (1990)<sup>1</sup>

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'effet de l'étamsylate versus placebo sur la réduction de l'hémorragie per- et post- chirurgicale chez 42 patients (22 étamsylate, 22 placebo) ayant subi une prostatectomie transurétrale. Les patients ont reçu pendant 3 jours, soit 500 mg/j d'étamsylate (voie orale) soit un placebo.

---

1 D.R LYTH et al. Does ethamsylate reduce haemorrhage in transurethral prostatectomy ? BR. J. Urol. 1990; 66 : 631-634.

Le critère d'évaluation de l'efficacité a été le saignement en ml et en ml/g de prostate retirée.

#### Résultats

Au cours de la chirurgie, la perte moyenne de sang a été de 515 ml dans le groupe étamsylate contre 525 ml dans le groupe placebo.

Après la chirurgie, elle a été de 377 ml dans le groupe étamsylate contre 373 ml dans le groupe placebo.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 traitements aussi bien sur l'hémorragie per-chirurgicale que post-chirurgicale (on ne dispose pas de la valeur de p).

#### Conclusion :

Comparativement au placebo, l'étamsylate ne réduit pas les hémorragies per- ou post-chirurgicales consécutives à une prostatectomie transurétrale.

#### - AL. ARORA et al. (1995)<sup>2</sup>

Etude comparative, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité de l'étamsylate versus placebo dans la réduction des hémorragies post-prostatectomie chez 60 patients (30 étamsylate, 30 placebo) présentant une hypertrophie bénigne de la prostate.

#### Traitement :

Les patients ont reçu 500 mg étamsylate (comprimé) la veille de l'opération chirurgicale et 500 mg d'étamsylate par voie injectable une demi-heure avant l'opération puis 250 mg par voie injectable toutes les 6 heures jusqu'à l'arrêt de l'hématurie macroscopique post-chirurgicale.

Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été la perte de sang pendant la chirurgie et la perte de sang post-chirurgicale.

#### Résultats

L'étamsylate a réduit significativement la perte de sang par rapport au placebo aussi bien pendant la chirurgie ( 109,72 ml versus 197,26 ml) qu'après la chirurgie (141,43 ml versus 288,67 ml),  $p < 0,01$ .

En conclusion, cette étude ouverte ne peut pas être prise en compte par la commission de la transparence.

#### - J.D. RICHMOND (1986)

Etude ouverte<sup>3</sup> versus placebo ayant évalué l'étamsylate dans la réduction des complications liées à la collection exsudative (indication hors AMM).

---

2 AL. ARORA. Role of etamsylate in post prostatectomy haemorrhage. The Indian Practitioner 1995, 48( 11) : 1049-1052.

3 RICHMOND. A new approach to the problems encountered with oposite as a donor site dressing : systemic etamsylate. British Journal of plastic surgery 1986; 39 : 516-518.

Par conséquent, cette étude ne peut être prise en compte par la commission de la transparence.

## **2.2. Effets indésirables**

Possibilité de fièvre, céphalées, d'éruptions cutanées et de troubles digestifs à type de nausées, vomissements ou diarrhée.

En raison de la présence de sulfite, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasme.

## **3. SERVICE MEDICAL RENDU**

### **3.1. Fragilité capillaire**

#### **3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

La fragilité capillaire est un symptôme mal défini, de nosologie floue et qui ne présente pas de caractère habituel de gravité.

#### **3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique. Aucune étude clinique pertinente pour l'appréciation de l'efficacité (étude contrôlée de méthodologie clinique acceptable) n'a été présentée par le laboratoire. La Commission n'a donc pas été en mesure d'apprécier l'efficacité de la spécialité dans l'indication et notamment sa quantité d'effet. L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, ces spécialités semblent bien tolérées. Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est mal établi.

#### **3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les situations dans lesquelles doit être utilisée cette spécialité sont mal définies. En l'absence de données cliniques et de consensus qui recommande son emploi, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### **3.1.2. Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu d'une efficacité mal établie, de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

### **Conclusion :**

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

## **3.2. Ménorragies**

### **3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

Les ménorragies sont des hémorragies d'origine utérine coïncidant avec les menstruations mais présentant des aspects anormaux par leur abondance et/ou leur durée.

Les ménorragies sans cause organique décelable n'engagent pas le pronostic vital, mais peuvent entraîner des complications, principalement une anémie, et une dégradation de la qualité de vie.

### **3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Aucune étude clinique pertinente n'a permis d'apprécier l'efficacité de l'étamsylate aux posologies de l'AMM dans cette indication.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, ces spécialités sont bien tolérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étamsylate est mal établi dans cette indication.

### **3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Le diagnostic de ménorragie fonctionnelle doit être posé après un bilan étiologique éliminant la grossesse et toute anomalie organique.

Le choix du traitement doit alors tenir compte du désir de grossesse ou de la demande de contraception.

Deux types de traitements médicamenteux peuvent être proposés en première intention :

Les traitements non hormonaux : certains AINS (acide méfénamique), l'acide tranexamique.

Les traitements hormonaux : certains progestatifs administrés pendant la phase lutéale peuvent être administrés.

Les myomes sous-muqueux peuvent être traités par résection chirurgicale sous contrôle hystéroscopique.

La résection endométriale chirurgicale (anse diathermique, ballonnet) peut être proposée pour les hyperplasies de l'endomètre s'accompagnant de ménorragies.

En extrême recours, si aucune thérapeutique n'est satisfaisante (persistance des saignements et anémie ferriprive), une hystérectomie peut être envisagée.

Un stérilet au levonorgestrel peut être employé au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et qui souffrent de ménorragies fonctionnelles.

Il n'existe aucune recommandation préconisant l'emploi de ces spécialités dans ces situations.

En conclusion, en l'absence de données pertinentes sur leur efficacité aux posologies de l'AMM et de recommandation préconisant son emploi, ces spécialités n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### **3.2.4. Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

#### **Conclusion :**

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

### **3.3. Chirurgie**

#### **3.3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

Les pertes sanguines au cours des interventions chirurgicales, en particulier chez les patients sous anticoagulants sont des situations d'urgence et peuvent engager le pronostic vital.

#### **3.3.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.  
Aucune étude clinique pertinente n'a permis d'apprécier l'efficacité de l'étamsylate dans la réduction des hémorragies au cours des interventions chirurgicales.  
L'efficacité de ces spécialités est mal établie.  
Selon le RCP, ces spécialités sont bien tolérées.  
Leur rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans cette indication.

#### **3.3.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Au cours des interventions chirurgicales, des mesures générales de prise en charge des hémorragies sont prévues : transfusion sanguine, administration d'hémostatiques à action locale (compresses et poudres résorbables (PANGEN®), colles biologiques (BERIPLAST®).

Il n'existe aucune recommandation préconisant l'emploi de ces spécialités dans ces situations.

En conclusion, en l'absence de données pertinentes sur son efficacité et de recommandation préconisant son emploi, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### **3.4.4 Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu de l'absence d'une efficacité mal établie, et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

#### **Conclusion :**

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

#### **3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.