

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets (CIP : 34009 352 393 96)

DERMESTRIL SEPTEM 50 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets (CIP : 34009 352 391 6 7)

DERMESTRIL SEPTEM 75 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets (CIP : 34009 352 395 1 8)

DERMESTRIL 25 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/8 sachets (CIP : 34009 340 906 6 0)

DERMESTRIL 50 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/8sachets (CIP : 34009 340 904 3 1)

DERMESTRIL 100 µg/24 heures, dispositif transdermique

B/8 sachets (CIP : 34009 340 903 7 0)

Laboratoire ROTTAPHARM SAS

DCI	estradiol
Code ATC (2013)	G03CA03 (estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	DERMESTRIL SEPTEM: 19/11/1999 (procédure de reconnaissance mutuelle) DERMESTRIL : 04/06/1996 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
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

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/03/2010 JO du 05/03/2010).

Dans ses derniers avis, de renouvellement du 16 décembre 2009 et de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR de DERMESTRIL et DERMESTRIL SEPTEM restait important dans l'indication de l'AMM..

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indication thérapeutique

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

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

02.2 Posologie

Cf.RCP

03 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

03.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis la dernière évaluation par la Commission.

03.2 Tolérance

▀ Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données de tolérance des spécialités DERMESTRIL depuis la dernière évaluation (avis du 28 mai 2014).

▀ Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP n'a été réalisée.

► Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études ayant évalué le THS par rapport à l'absence de traitement ou placebo.

L'étude DOPS¹, randomisée ouverte a eu pour objectif d'évaluer au long cours un THS sur 1 006 femmes danoises ménopausées âgées de 45 à 58 ans à l'inclusion par rapport à l'absence de traitement (502 femmes traitées par THS et 504 sans traitement). Après 10 années (traitement suspendu après 10 ans), 16 femmes du bras THS ont eu au moins un événement du critère de jugement principal (critère composite incluant le décès, l'admission à l'hôpital suite à un infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque) versus 33 femmes du groupe sans traitement (HR=0,48 ; IC95% [0,26 ; 0,87] ; p=0,015).

L'étude WISE² a évalué la survenue d'événements en lien avec un artériopathie coronarienne ou une pathologie cardiovasculaire chez 654 femmes ménopausées, sous THS ou non. Après un suivi médian d'environ 6 années les femmes sous THS avaient une risque d'artériopathie coronarienne (sténose d'au moins 70% du diamètre de la lumière dans au moins une artère coronaire épicaudique) significativement plus faible en comparaison aux femmes n'ayant jamais été traitées (OR ajusté selon l'âge = 0,41 ; IC95% [0,28 ; 0,60], p<0,0001]. Après ajustement sur l'âge, aucune différence entre les 2 groupes n'a été mise en évidence sur la survenue d'événements cardiovasculaires (mortalité d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive et AVC).

L'étude KEEPS³ randomisée ouverte contrôlée a évalué la progression de l'athérosclérose chez des femmes récemment ménopausées (6 à 36 mois) ayant débuté un THS. Les femmes ont été randomisées dans trois bras de traitement : 230 (31,6%) dans le bras œstrogène conjugué équin (PREMARIN 0,45 mg/jour), 222 (30,5%) dans le bras 17β-estradiol transdermique (CLIMARA 50 µg/jour) et 275 (37,8%) dans le bras placebo.

Cette étude a montré après 48 mois de suivi qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes des femmes sous THS en termes d'évolution de l'épaisseur intima-média de la carotide et de variation du score de calcification des artères coronaires (critères principaux) par rapport aux femmes sous placebo.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

03.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), DERMESTRIL SEPTEM a fait l'objet de moins de 6 000 prescriptions et DERMESTRIL d'environ 13 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

03.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement hormonal substitutif et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place de DERMESTRIL SEPTEM et DERMESTRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012; 345:e6409

² Shufelt C, Johnson BD, Berga SL, Braunstein G, et al. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause* 2011; 18: 943–50.

³ Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEPS Cognitive and Affective Sub Study (KEEPS Cog). *Brain Research* 2013;1514:12-7.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 mai 2014 n'ont pas à être modifiées.

04.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités (autres traitements hormonaux de la ménopause).
- ▶ Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

▶ Intérêt de santé publique

Au moment de la ménopause, dans la population générale, la proportion de femmes se plaignant de troubles du climatère serait de plus de 50 %⁴. Les bouffées de chaleur en constituent le symptôme le plus fréquent ; 1 femme sur 3 environ présente des sudations nocturnes. Cependant d'autres symptômes peuvent aussi être présents : sécheresse génitale ou, symptômes urinaires. La fréquence et la sévérité de ces symptômes diminuent avec le temps mais sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes.

En conséquence, eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées les THM ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DERMESTRIL 25, 50, 100 microgrammes/24 heures et DERMESTRIL SEPTEM 25, 50, 75 microgrammes/24 heures dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps, notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THS, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins

⁴ ANAES/AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation, 11 Mai 2004

doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.

- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations de la Commission.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement