



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

17 novembre 2010

**VISANNE 2 mg, comprimé**

**B/28 (CIP : 347 113-1)**

**B/84 (CIP : 576 766-3)**

**B/168 (CIP : 576 768-6)**

**Laboratoires BAYER SANTE**

DiénoGEST

Code ATC (2010) : G03D

Liste I

Date de l'AMM : 28 janvier 2010 (procédure décentralisée)

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

Diénogest

### 1.2. Indication

« Traitement de l'endométriose. »

### 1.3. Posologie et mode d'administration

#### « Mode d'administration:

Voie orale.

#### Posologie:

La posologie de VISANNE est de 1 comprimé par jour, sans interruption, à prendre de préférence à heure fixe chaque jour, avec une boisson si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être pris en continu, indépendamment des saignements vaginaux. Lorsqu'une boîte est terminée, la suivante doit être entamée directement, sans interruption.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de VISANNE au-delà de 15 mois chez des patientes souffrant d'endométriose.

Le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle menstruel.

Tout traitement contraceptif hormonal doit être interrompu avant l'instauration du traitement par VISANNE. Si une contraception est nécessaire, des méthodes contraceptives non hormonales (par exemple, une méthode barrière comme le préservatif) devront être utilisées.

#### En cas d'oubli:

L'oubli de comprimés, les vomissements et/ou les diarrhées (survenant dans les 3 à 4 heures après la prise du comprimé) peuvent réduire l'efficacité de VISANNE. Si un ou plusieurs comprimés ont été oubliés, la patiente doit prendre un seul comprimé dès qu'elle s'en aperçoit puis poursuivre le traitement le jour suivant à l'heure habituelle. De même, tout comprimé non absorbé en raison de vomissements ou d'une diarrhée doit être remplacé par un autre comprimé. »

Informations complémentaires concernant les populations particulières : cf RCP

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles  
G03 : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital  
G03D : Progestatifs

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments strictement comparables

- Autres progestatifs administrés par voie orale :  
LUTERAN (chlormadinone) 2 mg, et 5 mg  
CHLORMADINONE MYLAN, QUALIMED, SANDOZ, TEVA, 5mg  
CHLORMADINONE TEVA, 2 mg  
DUPHASTON (dydrogestérone) 10 mg  
COLPRONE (médrogestone) 5mg

#### 2.2.2 Médicaments non strictement comparables

DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 250 mg, suspension injectable

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Analogues de la GnRh :  
DECAPEPTYL LP (triptoréline) 3 mg et 11,25mg, poudre et solvant pour suspension injectable  
GONAPEPTYL LP (triptoréline) 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable  
ENANTONE LP (leuproréline) 3,75 mg et 11,25mg, poudre et solvant pour suspension injectable  
SYNAREL (nafaréline) 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
- DANATROL (danazol) 200mg, voie orale

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 4 études cliniques :

- une étude de recherche de dose (sans bras placebo) qui ne sera pas détaillée, à la suite de laquelle la dose de 2mg/j a été choisie.
- une étude contrôlée versus placebo (307041)
- une étude contrôlée versus acétate de leuproréline (97085)
- une étude non contrôlée (307059), extension de l'étude 307041, suivie d'une période d'observation de 6 mois post traitement.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etude contrôlée versus placebo (307041)

###### Méthode

Etude randomisée (1 :1) contrôlée versus placebo en double aveugle et 2 groupes parallèles.

Critères d'inclusion :

- femmes âgées de 18 à 45 ans ;
- douleur pelvienne associée à une endométriose prouvée histologiquement (Stade I à IV du score AFSr1, diagnostiquée par laparoscopie ou laparotomie dans les 12 mois ayant précédé le début du traitement) ; la douleur devait être évaluée à au moins 30mm/100mm à la visite de sélection et à la visite d'inclusion 1 cycle plus tard ;
- utilisation d'une méthode de contraception barrière sauf en cas de stérilisation tubaire ou de vasectomie chez le partenaire.

Principaux critères de non inclusion :

- nécessité d'un traitement chirurgical de l'endométriose ;
- échec d'un traitement antérieur chirurgical ou médical ;
- traitement par un analogue de la GnRh dans les 6 mois précédents, traitement par progestatif ou danazol dans les 3 mois précédents, prise d'un contraceptif oral dans le mois précédant la sélection ;
- Port d'un dispositif intra-utérin.

Traitement étudié : VISANNE (diénogest), 2 mg/jour en 1 prise pendant 12 semaines.

Traitement associé autorisé : Ibuprofène, 1 à 3 comprimés soit 400 à 1200 mg /j en cas de douleurs, pendant toute la durée de l'étude.

Critère de jugement principal double : amélioration de la douleur pelvienne évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) entre l'inclusion et la fin du traitement ainsi que la modification de la prise de traitement antalgique (ibuprofène) au cours de la même période (un critère double a été utilisé parce que l'évaluation de la douleur peut être modifiée par la prise d'ibuprofène et parce que ce traitement antalgique pouvant masquer l'effet du traitement étudié, il ne peut pas être pris comme covariable dans une analyse de covariance). L'EVA était une ligne de 10 cm non graduée allant de 0=absence de douleur à 10=douleur intolérable, la modification de la prise de traitement antalgique était la variation du nombre de comprimés d'ibuprofène pris en 28 jours entre la période ayant précédé l'inclusion et celle ayant précédé la fin du traitement ;

Critère de jugement secondaire :

- variation de la qualité de vie entre l'inclusion et la fin du traitement, mesurée sur le questionnaire SF36.

Analyse statistique:

La comparaison diéno-gest-placebo a été effectuée selon la procédure hiérarchisée en 3 étapes de Röhmel<sup>2</sup> :

1. test de non infériorité par rapport au placebo, pour les 2 variables du critère de jugement principal. La marge de non infériorité a été fixée à -15mm pour l'EVA et à -9 comprimés pour le traitement antalgique.

En cas de succès :

2. test de Laeuter testant la supériorité globale du diéno-gest sur le placebo pour les 2 variables.

En cas de succès :

3. test de la supériorité du diéno-gest sur le placebo pour chaque variable séparément à l'aide des intervalles de confiances bilatéraux à 95%.

## Résultats

Patientes incluses :

Au total, 198 patientes ont été incluses. Leur répartition figure dans le *tableau 1*

Tableau 1 : répartition des patientes en cours d'étude

	VISANNE	Placebo
Patientes randomisées (n)	102	96
Patientes traitées (FAS) (n)	102	96
Patientes ayant terminé l'étude (n)	98	90
Patientes sans déviation majeure au protocole (PP) (n)	74	70

FAS : Full Analysis Set : patientes ayant pris au moins 1 dose de traitement et pour lesquelles au moins une observation était disponible après le début du traitement ; PP : per protocole.

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 2*

Tableau 2 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

	VISANNE n=102	Placebo n=96
Age moyen (ans)	31,5 ± 6,7*	31,4 ± 6*
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,5*	22,5 ± 3,5*
SCORE AFSR		
Stade I - % (n)	12,7% (13)	8,3% (8)
Stade II - % (n)	16,7% (17)	19,8% (19)
Stade III - % (n)	45,1% (46)	44,8% (43)
Stade IV - % (n)	25,5% (26)	26% (25)

\* : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ;

2 Röhmel J, Gerlinger C *et al.* On testing simultaneously non-inferiority in two multiple primary endpoints and superiority in at least one of them. *Biom J* 2006;48: 916-33

Critère de jugement principal :  
Les résultats figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : variation de la douleur et du nombre de comprimés d'ibuprofène pris :

	VISANNE	Placebo
Douleur évaluée par EVA (mm)	n=74	n=70
- à l'inclusion*	57,7 ± 16,4†	56,4 ± 16,7†
- en fin de traitement*	28,5 ± 19,8†	40,1 ± 21,4†
- variation intra groupe*	- 29,1 ± 20,6†	- 15,9 ± 14,9†
- différence inter groupes*	13,2 [7,3 ; 19,2] ‡	
	n=102	n=96
- variation intra groupe §	- 27,4 ± 22,9†	- 15,1 ± 16,4†
- différence inter groupes §	12,3 [6,4 ; 18,1]	
Nombre moyen de comprimés d'ibuprofène pris :	n=74	n=70
- dans les 28 j avant l'inclusion*	10,7 ± 7†	9,4 ± 6,8†
- dans les 28 j avant la fin du traitement*	5,9 ± 5,9†	6,3 ± 6†
- variation intra groupe*	- 4,9 ± 5,6†	- 3,3 ± 6,3†
- différence inter groupes*	1,7 [-0,3 ; 3,6] ‡	
	n=102	n=96
- variation intra groupe §	4,4 ± 6,4†	3,7 ± 8,2†
- différence inter groupes §	0,7 [-1,4 ; 2,9] ‡	

\* : analyse sur la population PP ; † : écart type ; ‡ : intervalle de confiance à 95% de la différence ; § : analyse sur la population FAS

La non infériorité de VISANNE par rapport au placebo a été démontrée pour les deux composantes du critère de jugement principal, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence inter groupes étant supérieure à -15 pour l'EVA et -9 pour le nombre de comprimés dans l'analyse portant sur la population per protocole et aussi sur la population FAS.

La supériorité globale de VISANNE par rapport au placebo a été ensuite démontrée pour les 2 composantes du critère de jugement principal à l'aide du test unilatéral à deux dimensions de Laeuter dans la population per protocole (p=0,00007) et dans la population FAS (p=0,00165).

Lors de l'étape 3 de la procédure de Röhmel (test de supériorité du diénoGEST sur le placebo pour chaque variable séparément à l'aide des intervalles de confiances bilatéraux à 95%), la différence était significative entre VISANNE et le placebo pour la variation de la douleur (p<0,0001). Pour la variation du nombre de comprimés d'antalgiques, l'intervalle de confiance à 95% de la différence intergroupes contenant le zéro, la différence entre le VISANNE et le placebo n'était pas significative

#### Critères de jugement secondaires

- Evolution des scores de qualité de vie pour les domaines santé physique et mentale du questionnaire SF36 entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les résultats figurent dans le *tableau 4*

Tableau 4 : évolution des scores de qualité de vie (catégories du questionnaire SF36)\*

Domaines	VISANNE n=102	Placebo n=96
santé physique	+ 5,7 ± 6,7	+ 4,7 ± 7,1
santé mentale	+ 2,7 ± 8,5	+ 2,3 ± 10,5

\* : population FAS

Une amélioration en cours d'étude pour les domaines santé physique et mentale du questionnaire a été constatée dans les 2 groupes.

#### 3.1.2 Etude contrôlée versus acétate de leuproréline (97085)

##### Méthode

Etude de non infériorité, randomisée (1 :1), contrôlée versus acétate de leuproréline, ouverte et en 2 groupes parallèles.

##### Critères d'inclusion :

- femmes âgées de 18 à 45 ans ;
- ayant des douleurs pelviennes associées à une endométriose de stade I à IV selon le score AFSr<sup>1</sup>, diagnostiquée par une laparoscopie dans les 12 mois précédant le début du traitement ;
- douleur évaluée à au moins 30mm/100mm à la visite de sélection et à la visite d'inclusion 1 cycle plus tard ;
- utilisation d'une méthode de contraception barrière (sauf en cas de stérilisation tubaire ou de vasectomie chez le partenaire).

##### Principaux critères de non inclusion :

- nécessité d'un traitement chirurgical de l'endométriose ;
- échec d'un traitement antérieur chirurgical ou médical ;
- traitement par un analogue de la GnRh dans les 6 mois précédents, traitement par progestatif ou danazol dans les 3 mois précédents, prise d'un contraceptif oral dans le mois précédant la sélection ;
- Port d'un dispositif intra-utérin.

##### Traitements étudiés :

- VISANNE (diénogest) : 2 mg/jour en 1 prise pendant 24 semaines ;
- Acétate de leuproréline : 3,75 mg en injection intra musculaire tous les 28 jours pendant 24 semaines.

Critère de jugement principal : variation en valeur absolue de la douleur pelvienne évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA) entre l'inclusion et la fin du traitement. L'EVA était une ligne de 10 cm non graduée allant de 0=absence de douleur à 10=douleur intolérable.

##### Critère de jugement secondaire :

- variation de la qualité de vie entre l'inclusion et la fin du traitement, mesurée par le questionnaire SF36.
- Evolution de la densité minérale osseuse lombaire (L1-L4) entre l'inclusion et la fin du traitement dans un sous groupe de patientes (3 centres). Les patientes ayant une densité minérale osseuse >2,5 DS au dessous de la normale étaient exclues de cette étude.

##### Statistiques :

L'hypothèse de non infériorité de VISANNE par rapport à l'acétate de leuproréline était analysée par un test unilatéral avec  $\alpha=2,5\%$ .

La limite de non infériorité était de 15 mm sur l'EVA.

## Résultats

Patientes incluses :

Au total, 252 patientes ont été incluses. Leur répartition figure dans le *tableau 5*

Tableau 5 : répartition des patientes en cours d'étude

	VISANNE	Leuproréline
Patientes randomisées (n)	124	128
Patientes traitées (FAS) (n)	120	128
Patientes sans déviation majeure au protocole (PP) (n)	90	96

FAS : Full Analysis Set : patientes ayant pris au moins 1 dose de traitement et pour lesquelles au moins une observation était disponible après le début du traitement ; PP : per protocole.

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 6*

Tableau 6 : principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

	VISANNE n=120	Leuproréline n=128
Age moyen (ans)	30,6 ± 6,2*	31 ± 5,8*
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> )	22,6 ± 3,4*	22,7 ± 3,2*
SCORE AFSr		
Stade I - % (n)	23,3% (28)	30,5% (39)
Stade II - % (n)	29,2% (35)	26,6% (34)
Stade III - % (n)	32,5% (39)	27,3% (35)
Stade IV - % (n)	15% (18)	15,6% (20)

\* : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ;

Critère de jugement principal :

Les résultats figurent dans le *tableau 7*

Tableau 7 : variation de la douleur entre le début et la fin de l'étude

	VISANNE	Leuproréline
Douleur évaluée par EVA (mm) *	n=120*	n=128*
- à l'inclusion*	53,3	55,4
- en fin de traitement*	12,1	13
- variation intra groupe*	-40,2	-41,8
- différence entre groupes* [IC 95%]	1,58 [-6,4 ; 9,58],	
- variation intra groupe†	n=90*	n=96*
	-47,51	-46,01
- différence entre groupes † [IC 95%]	-1,5 [-9,25 ; 6,25],	

\* : analyse sur la population FAS ; † : analyse en per protocole

La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence inter groupes étant supérieure à -15, la non-infériorité de VISANNE par rapport à l'acétate de leuproréline a été démontrée.



Critère de jugement secondaire

- Evolution des domaines santé physique et mentale du questionnaire SF36 entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les résultats figurent dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : évolution des domaines santé physique et mentale du questionnaire SF36

Domaines	VISANNE n=102*	Leuproréline n=128*
santé physique	+ 9,6	+ 7,1
santé mentale	+ 4	+ 0,9

\* : population FAS

Une amélioration en cours d'étude pour les domaines santé physique et mentale du questionnaire a été constatée dans les 2 groupes.

### 3.1.3 Etude non contrôlée (307059), extension de l'étude 307041

#### Méthode

Etude non contrôlée, extension de l'étude versus placebo.

Critères d'inclusion :

Femmes ayant participé à l'étude 307041, souhaitant poursuivre ou commencer le traitement par VISANNE

Utilisant une contraception efficace non hormonale.

Traitement étudié : VISANNE (diénogest), 2 mg/jour en 1 prise pendant 36 semaines, durée étendue par amendement à 52 semaines.

Critère de jugement principal (tolérance) :

Fréquence, durée et intensité des saignements survenant en cours d'étude. L'intensité était évaluée en 5 niveaux : 0 pas de saignement ; 2 spotting (ne nécessitant pas de protection) ; 3 : léger (inférieur à une menstruation habituelle mais nécessitant une protection) ; 4 normal (saignement correspondant à une menstruation habituelle) ; 5 important (saignement plus important qu'une menstruation habituelle).

Critère de jugement secondaire :

Evolution de la douleur évaluée à l'aide d'une EVA

#### Résultats

Patientes incluses :

Au total, 168 patientes ont été incluses, dont 81 avaient initialement fait partie du groupe placebo et 87 du groupe VISANNE.

Sur ces 168 patientes :

- toutes ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu au moins un examen disponible après le début du traitement (population FAS).
- 152 ont terminé la phase d'extension dont 135 traitées pendant 52 semaines et 17 pendant 36 semaines.
- 

Les patientes incluses (population FAS, n=168) étaient âgées de  $31,9 \pm 6,4$  ans en moyenne, leur IMC moyen était de  $22,8 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>.

Critère de jugement secondaire : évolution de la douleur. Les résultats figurent dans le *tableau 9*.

Tableau 9 : évolution de la douleur en cours d'étude

EVA (mm)	EVA en début d'étude	EVA en fin d'étude
Population totale	34,1 ± 21,6* (n=163)	11,5 ± 11,3* (n=132)
Placebo dans l'étude précédente	40,7 ± 21,1* (n=79)	13,5 ± 14,1* (n=63)
VISANNE dans l'étude précédente	27,9 ± 20,2* (n=84)	9,7 ± 7,4* (n=69)

\* écart type

### 3.1.4 Phase d'observation post traitement

#### Méthode :

Phase d'observation de 24 semaines suivant la fin de l'étude précédente, réalisée dans une partie des centres de celle-ci.

Critères de jugement :

- saignements pendant la phase d'observation (fréquence, durée, intensité)
- douleurs associées à l'endométriose évaluées par une EVA
- nécessité d'un autre traitement de l'endométriose
- qualité de vie évaluée par le questionnaire SF36

#### Résultats

Trente quatre patientes ont été suivies, dont 31 pendant 6 mois.

Evolution de la douleur :

La douleur évaluée par EVA a augmenté de 10,9 ± 9,7 mm en début de phase d'observation à 14,6 ± 9,5 mm au bout de 6 mois.

Nécessité d'un traitement de l'endométriose : 1 patiente a nécessité un autre traitement de l'endométriose.

Evolution des scores issus du questionnaire SF36

- le domaine « santé mentale » a diminué de 0,07 ± 6,3 points
- le domaine « santé physique » a diminué de 0,9 ± 7,42 points

Les deux scores ont très peu varié au cours de la période d'observation.

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1 Etude contrôlée versus placebo (307041)

L'analyse de la tolérance a porté sur les patientes ayant reçu au moins 1 dose de traitement (population FAS).

Les événements

Tableau 10 : événements indésirables (% et nombre de patientes ayant eu au moins 1 EI) :

	VISANNE n=102	Placebo n=96
patientes ayant eu au moins 1 EI % (n)	33,3% (34)	26% (25)
EI considérés comme liés au traitement	14,7% (15)	7,3% (7)
Intensité des EI :		
- Légère	17,6% (18)	8,3% (8)
- modérée	22,5% (23)	20,8% (20)
- sévère	1% (1)	5,2% (5)
Sortie d'essai due à un EI	2% (2)*	1% (1)†

\* : 1 cas de douleur mammaire (relation probable avec le traitement) et 1 hémorragie utérine (relation possible avec le traitement) ; † : augmentation des gonadotrophines chorionique, (relation improbable avec le traitement)

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave dans cette étude.

Dans le groupe VISANNE, les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été : céphalées (2,9%), nausées, asthénie, dépression, mastodynies (2% chacun).

Dans le groupe placebo, les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des céphalées (3,1%).

Le nombre moyen de jours de saignements a été similaire dans les 2 groupes :  $20,9 \pm 13,8$  sous diénogest et  $20,8 \pm 9,2$  sous placebo.

### 3.2.2 Etude contrôlée versus acétate de leuproréline (97085)

L'analyse de la tolérance a porté sur les patientes ayant reçu au moins 1 dose de traitement (population FAS).

Les événements indésirables sont résumés dans le *tableau 11*

Tableau 11 : événements indésirables (% et nombre de patientes ayant eu au moins 1 EI) :

	VISANNE n=120	Leuproréline n=128
Patientes ayant eu au moins 1 EI % (n)	68,3% (82)	74,2% (95)
EI considérés comme liés au traitement	41,6% (50)	47,7% (61)
Intensité des EI :		
- Légère	10,8%	10,9%
- modérée	40%	46,1%
- sévère	14,2%	16,4%
- grave	4,2% (6)*	0,8% (1) †
Sortie d'essai due à un EI	5% (6) §	3,9% (5)

\* : 1 hystérectomie pour dysménorrhée persistante, 1 hospitalisation pour douleurs pelviennes sévères, 1 dépression, 1 cas de douleurs abdominales, 2 cas de lithiase urinaire avec hospitalisation ; † : 1 hospitalisation pour hernie discale ; § : hypertension artérielle, acouphènes, kyste ovarien, nausée et dépression (2 cas) ; || : bouffées de chaleur, arthrite, dépression, réaction allergique, troubles du sommeil

Dans le groupe VISANNE, les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été : céphalées (12,5%), prise de poids (6,7%), dépression (5%), diminution de la libido (4,2%) et acné (4,1%).

Dans le groupe leuproréline les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été : céphalées (19,5%), dépression (8,6%), troubles du sommeil (7,8%), sécheresse vaginale (7%), diminution de la libido (6,3%), alopecie (5,5%), acné (4,7%) et migraine (4,7%).

Le nombre moyen de jours de saignements a été plus élevé sous diénogest ( $25,6 \pm 18,5$  pendant les 3 premiers mois et  $11,8 \pm 15,1$  pendant les 3 derniers mois) que sous leuproréline ( $11,6 \pm 7$  et  $2 \pm 4,9$  pour les mêmes périodes).

La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par absorptiométrie biphotonique au rachis lombaire chez 21 patientes du groupe VISANNE et 29 patientes du groupe leuproréline. La DMO a augmenté en moyenne de 0,25% dans le sous-groupe VISANNE et diminué en moyenne de 4,04% dans le sous-groupe leuproréline.

L'évolution de la densité minérale osseuse lombaire (L1-L4) entre l'inclusion et la fin du traitement mesurée par DEXA dans un sous groupe de patientes (3 centres).

Les résultats en figurent dans le *tableau 12*

Tableau 12 : évolution de la densité minérale osseuse lombaire\*

Densité minérale osseuse	VISANNE (n=21)	Leuproréline (n=29)
Variation en valeur absolue (g/cm <sup>2</sup> )	+ 0,0022	- 0,0415
Variation en %	+ 0,25	- 4,8

\* : dans la population FAS.

La densité minérale osseuse lombaire n'a pas varié dans le groupe VISANNE, elle a diminué dans le groupe leuproréline

### 3.2.3 Etude non contrôlée (307059), extension de l'étude 307041

Critère de jugement principal :

Les résultats figurent dans le *tableau 13*.

Tableau 13 : évolution des saignements sous traitement

Nombre moyen de jours de saignements/spottings (n patientes)	
- Pendant les 90 premiers jours du traitement	20,2 ± 15,2* (n= 161)
- Pendant les 90 derniers jours du traitement	9,7 ± 9* (n=132)
Nombre moyen d'épisodes de saignements/spottings (n patientes)	
- Pendant les 90 premiers jours du traitement	3 ± 1,8* (n=160)
- Pendant les 90 derniers jours du traitement	2 ± 1,6* (n=132)
% de patientes avec saignements absents à légers (1 à 3) (n patientes)	
- Pendant les 90 premiers jours du traitement	58,6% (n=164)
- Pendant les 90 derniers jours du traitement	88,2% (n=136)

\* écart type ;

L'analyse des événements indésirables a porté sur les 168 patientes incluses

Les événements indésirables sont résumés dans le *tableau 14*

Tableau 14 : événements indésirables (% et nombre de patientes ayant eu au moins 1 EI) :

	n=168
Patientes ayant eu au moins 1 EI - % (n)	45,2% (76)
EI considérés comme liés au traitement	16,1% (27)
Intensité des EI :	
- légère	27,4% (46)
- modérée	26,8% (45)
- sévère	4,8% (8)
- grave	1,8% (3)*
Sortie d'essai due à un EI	2,4% (4) †

\* : lithiase biliaire, dépression (possiblement liée au traitement), sinusite chronique ; † : migraine, prise de poids, dépression (grave) et mastodynie.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été : « gêne mammaire » (4,2%), nausées (3%) et irritabilité (2,4%).

### 3.2.4 Phase d'observation post traitement

Pendant cette phase, aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié au traitement antérieur.

## 3.3. Conclusion

Une étude randomisée, ayant comparé pendant 12 semaines, en double aveugle, VISANNE à un placebo chez 198 femmes ayant une endométriose prouvée histologiquement, a montré une diminution plus importante de la douleur liée à l'endométriose dans le groupe VISANNE. La différence entre les groupes pour l'intensité de la douleur évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm a été de 12,3 mm [6,4 ; 18,1] ( $p < 0,0001$ ).

Une étude randomisée ayant comparé pendant 24 semaines en ouvert VISANNE à l'acétate de leuproréline chez 252 femmes ayant une endométriose de stade I à IV a montré la non infériorité de VISANNE pour la diminution de la douleur liée à l'endométriose, la différence entre groupes étant de 1,5 mm [-9,25, 6,25].

Dans ces 2 études, l'endométriose avait été diagnostiquée par laparoscopie ou laparotomie. Dans une extension en ouvert de l'étude versus placebo, 152 patientes ont été traitées pendant 36 à 52 semaines par VISANNE. L'intensité moyenne de la douleur mesurée par EVA a été de 34,1 mm en début d'étude et de 11,5 mm en fin d'étude.

Dans l'étude versus placebo, les événements indésirables les plus fréquents, considérés comme liés au traitement, ont été : céphalées (2,9%), nausées, asthénie, dépression,

mastodynies (2% chacun) dans le groupe VISANNE et des céphalées (3,1%) dans le groupe placebo.

Dans l'étude versus acétate de leuproréline, parmi les événements indésirables les plus fréquents considérés comme liés au traitement, certains ont été moins fréquents avec VISANNE qu'avec leuproréline : céphalées (12,5% vs 19,5%), dépression (5% vs 8,6%), diminution de la libido (4,2% vs 6,3%) et acné (4,1% vs 4,7%). En revanche, la prise de poids (6,7%), et le nombre moyen de jours de saignement ( $25,6 \pm 18,5$  vs  $11,6 \pm 7$  pendant les 3 premiers mois et  $11,8 \pm 15,1$  vs  $2 \pm 4,9$  pendant les 3 derniers mois) ont été plus fréquents avec VISANNE qu'avec leuproréline. Dans le groupe leuproréline, les autres événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été : troubles du sommeil (7,8%), sécheresse vaginale (7%), alopecie (5,5%), et migraine (4,7%).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré

Intérêt de santé publique

L'endométriose est une maladie fréquente et pouvant altérer la qualité de vie. Toutefois, les formes relevant de la spécialité VISANNE (endométriose en cas d'échec des traitements par analogues de la GnRH) représentent un fardeau de santé publique faible compte tenu du nombre restreint de patientes concernées.

Il existe un besoin thérapeutique à améliorer la prise en charge de ces patientes mais qui ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie de la spécialité VISANNE par rapport à la prise en charge actuelle.

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

Cette spécialité est un médicament de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de la modeste quantité d'effet constatée dans les études cliniques,
- de la durée des saignements plus importante avec VISANNE qu'avec leuproréline
- et en l'absence de comparaison avec un analogue de la GnRh associé à une « add back therapy » (traitement hormonal substitutif destiné à compenser l'hypoestrogénie induite), notamment sur le plan de la tolérance,

VISANNE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1 Stratégie thérapeutique

##### Recommandation de bonne pratique - Afssaps<sup>3</sup>, 2005

Formes sévères d'endométriose :

- Endométriome : le traitement de l'endométriome est chirurgical.
- Endométriose profonde avec localisations sous-péritonéales :

Le traitement chirurgical et les analogues de la GnRH sont les traitements de première intention.

Après 3 mois de traitement, en cas d'efficacité, le traitement par agoniste de la GnRH peut être prolongé jusqu'à 6 mois ou 1 an selon la spécialité, lorsqu'il est associé à une « add-back therapy » (hormonothérapie de substitution), à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement.

En cas d'efficacité insuffisante au delà de 6 mois ou 1 an d'un traitement par agoniste de la GnRH, il est proposé de faire un relais par un autre traitement antigonadotrope, (progestatif, contraception orale).

En cas d'échec, le traitement est chirurgical.

Endométriose modérée :

Il est proposé de réaliser un test thérapeutique de 3 mois avec un analogue de la GnRH. En cas d'échec, il est indiqué d'effectuer une coelioscopie à visée thérapeutique afin d'enlever les lésions endométriosiques.

En cas de succès, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être prolongé jusqu'à 6 mois ou 1 an selon les spécialités, associé à une « add-back therapy » à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement.

Au delà de 6 mois ou 1 an selon les spécialités, il est proposé de faire un relais par un autre traitement antigonadotrope (progestatif, contraception orale), jusqu'à la ménopause.

##### Recommandation pour la pratique clinique – CNGOF - 2006<sup>4</sup>

Cette recommandation mentionne, pour traiter des symptômes douloureux de l'endométriose externe (située en dehors de l'utérus), les progestatifs, les contraceptifs oestroprogestatifs monophasiques en continu, le danazol et les analogues de la GnRH.

« L'utilisation de ces traitements doit se faire selon les schémas définis par l'Afssaps en 2005 » (cf paragraphe précédent).

En cas d'adénomyose symptomatique, le traitement de référence est l'hystérectomie pour les patientes ne désirant plus d'enfant. Les traitements médicaux alternatifs reposent sur le stérilet au lévonorgestrel, les agonistes de la Gn-RH et les progestatifs antigonadotropes.

##### Recommandation du RCOG - 2006<sup>5</sup>

Cette recommandation concerne uniquement l'endométriose externe.

Elle mentionne, pour traiter les douleurs associées à l'endométriose, les contraceptifs oestroprogestatifs oraux, le danazol, l'acétate de médroxyprogestérone et les agonistes de la GnRH.

Elle précise que ces traitements ont une efficacité équivalente mais des effets indésirables et des coûts différents et que la durée du traitement par le danazol et par agoniste de la GnRH est habituellement limitée à 6 mois.

#### 4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

3 Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) – Afssaps – décembre 2005

4 Prise en charge de l'endométriose (2006) – CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – www.cngof.asso.fr

5 -The investigation and management of endometriosis – Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Green-top Guideline n°24 – October 2006

#### 4.4. Population cible

La population cible de VISANNE correspond aux formes douloureuses de l'endométriose ne relevant pas d'un traitement chirurgical, en relais d'un traitement par agoniste de la GnRH.

La prévalence de l'endométriose toutes formes confondues dans la population générale féminine serait de 5 à 10 %<sup>6,7</sup> soit 740 000 à 1,5 million de femmes atteintes d'endométriose en France<sup>8</sup>.

Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne relèvent pas d'un traitement médicamenteux par analogue de la GnRH. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de quantifier avec précision la population cible de VISANNE.

A titre indicatif, d'après les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2009), le nombre de patientes reçues en consultation avec un diagnostic d'endométriose (code N.80 de la classification CIM-10) est estimé à 77 000/an.

Le nombre de prescriptions pour des analogues de la GnRH dans l'indication endométriose est estimé à 15 000/an.

#### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable 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.

La Commission de la transparence souhaite disposer d'une étude post-inscription (cf. annexe justificatif en annexe) concernant :

- les patientes prises en charge pour endométriose et ce quel que soit le traitement prescrit :
  - Caractéristiques des patientes (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs, ...) ;
  - Description de la pathologie ;
  - Modalités de prescription (indications, descriptions des différentes lignes de traitements mises en œuvre, co-prescriptions, méthodes contraceptives associées, ...) ;
- les patientes pour lesquelles la spécialité VISANNE est prescrite :
  - Traitements associés, notamment les traitements antalgique et contraceptif ;
  - Tolérance à moyen et long terme, arrêt de traitement et motifs d'abandon du traitement ;
  - Durée du traitement et reprises de traitement ;
  - Douleur et qualité de vie à moyen et long terme.

Le recul clinique des données à recueillir à moyen et long terme, déterminé par un comité scientifique, devra être justifié et suffisant pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.

Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de VISANNE.

4.5.1 Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

6 Olive, D.L. and L.B. Schwartz, Endometriosis. N Engl J Med, 1993 ; 328 : 1759-69.

7 Lu, P.Y. and S.J. Ory, Endometriosis: current management. Mayo Clin Proc, 1995; 70 : 453-63.

8 Nombre de femmes entre 15 et 49 ans en France au 1 janvier 2010 : 14 838 802 (source : <http://www.insee.fr>)

<p style="text-align: center;"><b>ANNEXE</b></p> <p style="text-align: center;"><b>JUSTIFICATIF DE LA DEMANDE d'ETUDE POST-INSCRIPTION</b></p> <p style="text-align: center;"><b>VISANNE (progestatif utilisé dans le traitement de l'endométriose)</b></p>
---

Pour la spécialité VISANNE, nouveau progestatif indiqué dans le traitement de l'endométriose en cas d'échec des traitements par analogues de la GnRH, une demande de données complémentaires a été formulée par la Commission de la transparence au cours de la séance du 17 novembre 2010.

Cette demande est justifiée par le besoin de données complémentaires sur les points suivants :

- la place de VISANNE dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'endométriose ;
- le maintien de l'effet du traitement au delà de 24 semaines ;
- la durée du traitement et l'intérêt des re-traitements ;
- la tolérance de VISANNE à moyen et long terme, notamment les saignements ;
- l'effet sur la qualité de vie à moyen et long terme.

De telles données permettraient de déterminer si VISANNE peut apporter un bénéfice à moyen et long terme sur la morbidité et la qualité de vie et de mieux cerner la place de VISANNE dans la stratégie de prise en charge de l'endométriose par rapport aux analogues de la GnRH notamment.