

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# VISANNE (dienogest), progestatif

## Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de l'endométriose

### L'essentiel

- ▶ VISANNE est un progestatif indiqué dans l'endométriose.
- ▶ La quantité d'effet observée sur la douleur dans les études cliniques est modeste.
- ▶ La durée des saignements est plus importante avec VISANNE qu'avec la leuproréline.
- ▶ VISANNE est un médicament de seconde intention.

### Stratégie thérapeutique

- L'endométriose sévère profonde avec localisations sous-péritonéales est traitée en première intention chirurgicalement ou par analogue de la GnRH pendant 3 mois.
  - En cas d'efficacité, l'analogue de la GnRH peut être prolongé jusqu'à 6 mois ou 1 an, selon la spécialité. Il doit alors être associé à une hormonothérapie de substitution à partir du troisième mois de traitement.
  - En cas d'efficacité insuffisante au delà de 6 mois ou 1 an, l'analogue de la GnRH est substitué par un autre antigonadotrope (progestatif, contraception orale).
- L'endométriose modérée peut être traitée pendant 3 mois par analogue de la GnRH.
  - En cas d'échec, une coelioscopie est réalisée pour ablation des lésions endométriosiques.
  - En cas de succès, l'analogue de la GnRH peut être poursuivi jusqu'à 6 mois ou 1 an selon les spécialités. Il doit alors être associé à une hormonothérapie de substitution à partir du troisième mois de traitement. Au delà de 6 mois ou 1 an selon les spécialités, l'analogue de la GnRH est substitué jusqu'à la ménopause par un autre antigonadotrope (progestatif, contraception orale).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
VISANNE (dienogest) est un traitement de seconde intention après échec et/ou en relais des analogues de la GnRh.

### Données cliniques

- **Efficacité**
  - Une étude randomisée en double aveugle, comparant pendant 12 semaines le dienogest 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 dienogest. La réduction de la douleur, mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm, a été significativement plus importante dans le groupe dienogest avec une différence inter-groupe de 12,3 mm ([6,4 ; 18,1],  $p < 0,0001$ ). Dans une extension en ouvert de cette étude, 152 patientes ont été traitées pendant 36 à 52 semaines par dienogest. 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.
  - Une autre étude randomisée, comparant pendant 24 semaines en ouvert le dienogest à l'acétate de leuproréline chez 252 femmes ayant une endométriose de stade I à IV prouvée histologiquement, a montré la non infériorité du dienogest pour la diminution de la douleur liée à l'endométriose (différence inter-groupes : 1,5 mm [-9,25 ; 6,25]).

## ■ Tolérance

- Dans l'étude *versus* placebo, les effets indésirables les plus fréquents ont été, dans le groupe dienogest, céphalées (2,9 %), nausées, asthénie, dépression, mastodynies (2 %) et, dans le groupe placebo, céphalées (3,1 %).
- 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 dienogest 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 dienogest 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 %).

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VISANNE est important.
- 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 un traitement hormonal substitutif destiné à compenser l'hypo-estrogénie 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

