

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 16 mai 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 30 mai 2017

CONCLUSIONS**REPLENS, gel vaginal**

Demandeur : MAJORELLE (France)

Fabricant : Church and Dwight Co, Inc (USA)

Indications revendiquées :	Réduction des symptômes de l'atrophie vaginale causée par un cancer ou par les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge d'un cancer
-----------------------------------	---

Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de REPLENS
-------------------------------	---

Données analysées :	<p>Données spécifiques de l'indication revendiquée :</p> <ul style="list-style-type: none">○ 1 étude contrôlée randomisée en double aveugle sur 45 patientes suivies jusqu'à 9 semaines ;○ 1 série de cas prospective sur 25 patientes suivies jusqu'à 4 mois. <p>Données non spécifiques de l'indication revendiquée :</p> <ul style="list-style-type: none">○ 5 études contrôlées randomisées sur un total de 240 patientes suivies entre 45 jours et 20 semaines ;○ 1 série de cas sur 46 patientes suivies jusqu'à 1 an.
----------------------------	--

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

REPLENS gel vaginal

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 8 applicateurs unidoses.

Un applicateur contient 5,9 grammes de gel, la dose délivrée est de 2,5 grammes. Chaque applicateur pré rempli est emballé sous sachet individuel scellé en feuille d'aluminium.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne la réduction des symptômes de l'atrophie vaginale causée par un cancer ou par les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge d'un cancer.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le demandeur revendique une absence d'alternative thérapeutique dans les indications revendiquées.

Les produits actuellement disponibles en France et indiqués dans la prise en charge des troubles trophiques vulvovaginaux sont des médicaments contenant un œstrogène ou un progestatif (COLPOTROPHINE, FLORGYNAL et TROPHIGIL) qui sont contre-indiqués chez les patientes ayant ou souffrant des antécédents de cancer hormono-dépendant.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription.

Le gel vaginal REPLENS a obtenu le statut de médicament en France de 1994 à 2005 :

- 1^{ère} autorisation : 15/09/1994 ;
- Abrogation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : 27/10/2005 et passage sous statut de dispositif médical.

Sous le statut de médicament, REPLENS était indiqué dans le traitement symptomatique de la sécheresse vaginale chez la femme post-ménopausée et n'était pas pris en charge par l'Assurance maladie.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notifié par British Standard Institution (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

REPLENS est un gel vaginal hydratant non hormonal, non stérile.

Composition : eau purifiée, polycarbophile, huile minérale (huile de paraffine), glycérine, glycérine d'huile de palme hydrogénée, homopolymère carboxypolyméthylène de type B, acide sorbique et hydroxyde de sodium. L'acide sorbique est ajouté en tant que conservateur.

Spécifications :

Paramètres	Valeurs
pH	2,5 – 3,5
Viscosité (à 25°C)	40 000 – 90 000
Contenu en acide sorbique (% p/p)	0,06 – 0,09
Densité relative	0,95 – 1,06

Péremption : 3 ans

Conservation : Température ambiante (15°C – 30°C)

Autres caractéristiques : REPLENS est compatible avec les spermicides, la contraception orale et les préservatifs.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le gel REPLENS vise à hydrater et lubrifier dans le but de soulager en cas d'atrophie vaginale, de sécheresse vaginale, de démangeaisons, d'irritations et de sensation de gêne lors des rapports sexuels.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

La demande s'appuie sur 8 études spécifiques du dispositif REPLENS, parmi lesquelles 6 sont non spécifiques de l'indication revendiquée. Elles ont été réalisées chez des femmes ménopausées avec ou sans traitement hormonal substitutif et sans antécédent de cancer. Selon le demandeur, les résultats de ces études peuvent être extrapolés à l'indication revendiquée au motif que les conditions vaginales physiologiques de femmes ménopausées sont reflétées de manière artificielle par les populations d'étude sur des femmes ayant des antécédents de cancer du sein.

Les résultats globaux des études contrôlées randomisées sont détaillés dans les résumés tabulés en annexe.

A noter, l'étude Parsons *et al.*¹ évaluant l'efficacité du Raloxifène n'a pas été retenue car elle ne permet pas d'évaluer l'effet propre du gel vaginal REPLENS.

¹ A. Parsons, D. Merritt, A. Rosen, H. Heath, S. Siddhanti, L. Plouffe. Effect of Raloxifene on the Response to Conjugated Estrogen Vaginal Cream or Nonhormonal Moisturizers in Postmenopausal Vaginal Atrophy. American College of Obstetricians and Gynecologists. vol. 101, no. 2, feb. 2003

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES DE L'INDICATION REVENDIQUEE

Les données portent sur :

- 5 études contrôlées randomisées (Shia-Yu et Zinny *et al.*², Whitehead *et al.*³, Bachmann *et al.*⁴, Nachtigall *et al.*⁵, Bygdeman *et al.*⁶)
- 1 étude de cohorte prospective (Bachmann *et al.*⁷)

Les études comparatives évaluent plusieurs stratégies thérapeutiques :

- REPLENS versus gel lubrifiant KY Jelly (3 études),
- REPLENS versus crèmes vaginales à base d'œstrogènes PREMARIN ou DIENOESTROL (2 études).

Les critères de jugements principaux dans ces études sont pour la plupart multiples et portent principalement sur l'évaluation de l'indice de sécheresse vaginale (ISV)⁸ qui est un critère composite.

Tableau récapitulatif des 6 études non spécifiques soutenant la demande

Indications	Type d'étude	Nombre de patients	Traitements utilisés	Critère de jugement principal
Shia-Yu et Zinny, 1990 Femmes post ménopausées non hystérectomisées avec sécheresse vaginale	ECR non publiée, - Double aveugle, - Groupes parallèles - Monocentrique	50 (25/25)	<u>REPLENS (COL – 1003)</u> <u>KY Jelly</u>	Non individualisé : - pH vaginal, - flore vaginale (lactobacilles)
Whitehead, 1991 Femmes post ménopausées sous traitement hormonal substitutif avec sécheresse vaginale	ECR prospective non publiée, - Double aveugle, - Cross-over - Multicentrique	32 (16/16)	<u>REPLENS (COL – 1003)</u> <u>KY Jelly</u>	Non individualisé : - Indice de sécheresse vaginale - état paroi vaginale (hydratation, sécrétions, élasticité, muqueuse et indice de maturation) - douleurs - irritation - durée d'action du gel
Bachmann, 1991 Femmes péri et post ménopausées	ECR, - Double aveugle, - Cross-over - Bicentrique	89 (Répartiti on par groupe non précisée)	<u>REPLENS</u> <u>KY Jelly</u>	Non individualisé : - indice de sécheresse vaginale - satisfaction du produit, effets indésirables
Bachmann, 1992 femmes ménopausées	Cohorte prospective publiée, - En ouvert - Monocentrique	54	<u>REPLENS</u>	Indice de sécheresse vaginale

² Shiao-Yu et Zinny. Double blind evaluation of COL-1003 and KY Jelly on pH and normal vaginal flora in postmenopausal Women. Protocol 02. 1990

³ Whitehead. A randomized double blind evaluation of COL-1003, a bio-adhesive polymer system vaginal moisturizing gel and, KY brand lubricating jelly in the treatment of vaginal dryness in postmenopausal Women receiving concomitant oral hormone replacement therapy. Protocol 90/10. 1991.

⁴ Bachmann GA, Notelovitz M, Gonzalez SJ, Thompson c, Morecraft BA. Vaginal dryness in menopausal women : clinical characteristics and non hormonal treatment. Clinical Practice in Sexuality. 1991; 7 : 1-8

⁵ Nachtigall Lila E. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women: Fertility and Sterility. 1994; 61(1):178-80

⁶ Bygdeman et al. Replens versus Dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 1996; 23(3): 259-63.

⁷ Bachmann G.A, Notelovitz M, Kelly SJ, Owens A, Thompson C. Long term non-hormonal treatment of vaginal dryness. Clinical practice in Sexuality. 1992, 8 : 3-8

⁸ Indice de sécheresse vaginale (ISV) : score permettant de mesurer plusieurs paramètres, chacun sur une échelle de 1 à 5 (1 = plus pauvre / 5 = meilleure), tels que l'hydratation, le volume des sécrétions, l'élasticité, l'intégrité de l'épithélium et le pH. Le score établi peut varier de 5 à 25 pour l'ensemble des paramètres évalués.

Nachtigall, 1994 Femmes ménopausées	ECR - En ouvert, - Groupes parallèles, - Monocentrique	30 (15/15)	<u>REPLENS</u> <u>PREMARIN</u>	Indice de sécheresse vaginale
Bygdeman, 1996 Femmes ménopausées	ECR, - En ouvert, - Groupes parallèles - Monocentrique	39 (20/19)	<u>REPLENS</u> <u>DIENOESTROL</u>	Non individualisé : - Indice de sécheresse vaginale - irritation - dyspareunies - durée d'action - satisfaction globale - tolérance

ECR : Etude contrôlée randomisée

Etude de Shia-Yu et Zinny, 1990² :

Il s'agit d'une étude prospective non publiée (protocole + rapport d'étude fournis), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et monocentrique.

L'objectif est d'évaluer l'efficacité du gel vaginal hydratant REPLENS (COL-1003) sur le pH vaginal et sur la flore vaginale normale en comparaison au gel lubrifiant KY Jelly chez les femmes post ménopausées non hystérectomisées, se plaignant de sécheresse vaginale.

L'étude porte sur 50 patientes réparties en 2 groupes de 25 patientes : REPLENS (COL-1003) : âge moyen 56,0 ans ; KY Jelly : âge moyen 56,4 ans.

Les critères de jugement principaux sont : la diminution du pH vaginal et l'augmentation du nombre des lactobacilles au niveau de la flore vaginale à 1, 2, 3 et 4 semaines de traitement, ainsi que les effets secondaires.

Les principaux résultats cliniques rapportent une diminution moyenne du pH vaginal variant entre 0,63 en semaine 2 à 1,32 en semaine 3 dans le groupe REPLENS (COL-1003) et entre 0,48 à 0,36 en semaines 3 et 4 dans le groupe KY.

Aucune différence statistique n'est rapportée entre les 2 traitements dans le nombre de lactobacilles au niveau de la flore vaginale.

Etude de Whitehead, 1991³ :

Il s'agit d'une étude prospective non publiée (protocole + rapport d'étude fournis), randomisée, en double aveugle, en cross-over et multicentrique.

L'objectif est d'évaluer l'efficacité, la durée d'action, l'effet sur le pH et l'acceptation du gel vaginal hydratant REPLENS (COL-1003) en comparaison au gel lubrifiant KY Jelly chez les femmes post ménopausées se plaignant de sécheresse vaginale malgré un traitement hormonal substitutif par voie orale.

L'analyse statistique a été réalisée en per protocole et porte sur 30 patientes :

- KY Jelly / REPLENS (COL-1003), n = 15 / âge moyen 54 ans (42 – 63 ans) ;
- REPLENS (COL-1003) / KY Jelly, n = 15 / âge moyen 53 ans (41 – 61 ans).

Les critères de jugement dits principaux sont non hiérarchisés : pH vaginal, indice de sécheresse vaginale, état de la paroi vaginale (l'hydratation, les sécrétions, l'élasticité, l'aspect de la muqueuse et l'indice de maturation) et durée d'action du gel.

Les principaux résultats ne rapportent pas de différence statistique dans l'indice de sécheresse vaginale entre les 2 groupes.

Etude de Bachmann et al, 1991⁴ :

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle et en cross-over dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité du gel hydratant REPLENS en comparaison au gel lubrifiant hydrosoluble KY Jelly chez des femmes péri et post ménopausées en bonne santé se plaignant de sécheresse vaginale. L'étude porte sur 89 patientes (93 incluses) d'âge moyen $55,7 \pm 7,7$ ans, réparties en 2 groupes de traitement : REPLENS / KY Jelly ou KY Jelly / REPLENS.

Les résultats relatifs à l'indice de sécheresse vaginale ne sont pas rapportés.

Les résultats rapportent notamment une diminution du pH vaginal en faveur de REPLENS ($\text{pH}=4,9 \pm 1,1$) par rapport au gel lubrifiant KY Jelly ($\text{pH}=5,7 \pm 1,0$, $p < 0,05$) et à l'état basal ($\text{pH}=5,6 \pm 1,1$, $p < 0,05$).

Etude de Bachmann et al, 1992⁷ :

Il s'agit d'une étude de cohorte ouverte, non comparative et monocentrique. L'objectif est d'évaluer après un an de suivi, l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du gel hydratant non hormonal REPLENS chez les femmes péri et post ménopausées en bonne santé se plaignant de sécheresse vaginale, incluses dans le protocole de Bachmann et al, 1991. L'analyse a été réalisée en per protocole et porte sur 46 patientes (54 incluses) ménopausées d'âge moyen 55 ans.

Le critère de jugement principal porte sur l'indice de sécheresse vaginale.

Les principaux résultats rapportent une amélioration de l'indice global de sécheresse vaginale et des autres paramètres (élasticité, volume du fluide, intégrité de l'épithélium et hydratation vaginale).

Paramètres n = 54	Etat initial n = 54	Jour 16 n = 54	6 mois n = 46	12 mois n = 46	
Indice global de sécheresse vaginale	$14,6 \pm 0,51$	$16 \pm 0,45$	$18,6 \pm 0,43$	$18,1 \pm 0,42$	$p = 0,002$ vs état initial $p < 0,001$ vs Jour 16

Etude de Nachtigall et al, 1994⁵ :

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique et en ouvert. L'objectif est d'évaluer après 12 semaines, l'efficacité du gel vaginal REPLENS en comparaison à une crème vaginale à base d'oestrogènes PREMARIN dans le traitement des symptômes de la sécheresse vaginale chez les femmes ménopausées.

L'analyse porte sur la totalité des 30 patientes incluses dans l'étude, à savoir, des femmes ménopausées depuis au moins 1 an, sans traitement hormonal, ni cancer diagnostiqué et ayant un inconfort vaginal ou une dyspareunie. Elles ont été réparties en 2 groupes de 15 patientes :

- Groupe 1 : REPLENS, 3 fois par semaine pendant 12 semaines,
- Groupe 2 : PREMARIN, 2 g par jour pendant 12 semaines.

Le critère de jugement principal sur l'évaluation de l'indice de sécheresse vaginale.

Les résultats concernant l'indice de sécheresse vaginale rapportent une augmentation moyenne de l'hydratation vaginale, du volume du fluide vaginal et de l'élasticité vaginale ainsi qu'une diminution du pH vaginal dans les 2 groupes de traitement. Aucune analyse statistique intergroupes n'est rapportée.

Etude de Bygdeman et al, 1996⁶ :

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique et en ouvert. L'objectif est d'évaluer, après 3 mois de traitement, l'efficacité du gel vaginal non hormonal REPLENS sur les symptômes de l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées en comparaison à une crème vaginale à base d'œstrogènes DIENOESTROL.

L'étude porte sur 39 patientes d'âge moyen 58 ans (43 à 76 ans), réparties en 2 groupes de traitement : Groupe REPLENS (n = 20) / Groupe DIENOESTROL (n = 19).

Les critères de jugement sont non individualisés et portent sur l'indice de sécheresse vaginale, les dyspareunies, les irritations et le délai d'action.

Les résultats concernant l'indice de sécheresse vaginale rapportent une augmentation de l'indice de sécheresse vaginale, passant pour le groupe REPLENS de 13,45±3,45 (état basal) à 17,32 ±2,50 (12 semaines), avec une différence statistiquement significative entre les 2 groupes en faveur du DIENOESTROL. Les données ne rapportent pas de différence significative entre les 2 groupes sur les autres paramètres analysés.

Synthèse des 6 études non spécifiques de l'indication revendiquée :

Sept études non spécifiques relatives à l'utilisation du gel vaginal REPLENS chez les femmes péri et post ménopausées sans antécédent de cancer sont fournies.

Ces études (2 rapports d'études + protocoles, 4 études publiées prospectives, contrôlées et randomisées et 1 étude observationnelle) portent sur un total d'environ 290 patientes suivies en moyenne entre 1 et 12 mois selon les études.

Les critères de jugement sont non hiérarchisés dans la majorité des études ; le critère de jugement évalué de manière récurrente est l'indice de sécheresse vaginale, qui est un critère composite. De multiples analyses statistiques concernant les paramètres de l'indice de sécheresse vaginale ont été effectuées sans ajustement du risque alpha dans les études de Whitehead 1991, Bachmann 1992, Bygdeman 1994 et Nachtigall 1996. La méthode de randomisation et le calcul du nombre de sujets nécessaire n'ont pas été décrits dans l'étude de Bachmann 1991 et ne sont pas précisés dans le rapport d'étude de Whitehead. Les caractéristiques des patientes et la comparabilité des groupes n'ont pas été précisées dans l'étude de Nachtigall 1996.

L'ensemble de ces études rapporte une évolution favorable sur les différents critères avant-après, quel que soit le traitement utilisé (REPLENS, lubrifiant ou crème à bas d'œstrogènes).

Bien qu'une diminution du pH vaginal soit rapportée en faveur de REPLENS dans les études de Shia-Yu et Zinny 1990 et de Bachmann 1991 et qu'un effet lubrifiant et une action hydratante du gel vaginal REPLENS soient également rapportés dans l'étude de Bachmann 1991, l'ensemble de ces résultats est à analyser avec réserve compte tenu des limites méthodologiques de ces études. Les résultats statistiques sont donnés à titre indicatif du fait du manque de puissance.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES DE L'INDICATION REVENDIQUEE

Deux études publiées ont été réalisées spécifiquement chez les femmes ayant des antécédents de cancer de sein :

- 1 étude contrôlée randomisée (Loprinzi *et al*⁹),
- 1 étude observationnelle (Gelfand *et al*¹⁰).

⁹Loprinzi et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15(3) : 969-73

Etude de Loprinzi et al, 1997⁹:

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle contre placebo et en cross-over. L'objectif est d'évaluer après 9 semaines, l'efficacité d'un gel vaginal non hormonal (REPLENS) en comparaison à un lubrifiant hydrosoluble (PLACEBO) chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein. L'étude porte sur 45 patientes réparties en 2 groupes de traitement : groupe REPLENS (n = 24) et groupe PLACEBO (n=21).

Le critère de jugement principal est non individualisé et porte sur la mesure des scores moyens concernant la sécheresse vaginale, les démangeaisons et les dyspareunies.

Les principaux résultats à 4 semaines ne rapportent pas de diminution significative des symptômes liés à la sécheresse vaginale entre les 2 groupes de traitement. Ils rapportent une diminution significative des scores de dyspareunie de 60% et 41% pour les groupes REPLENS et PLACEBO par rapport à l'état basal, respectivement (p=0,05).

D'un point de vue méthodologique, cette étude est randomisée, croisée, en double aveugle contre placebo. Elle porte sur un faible effectif (n=45), inférieur à celui prévu initialement (50 sujets). Les critères d'inclusion et la méthode de randomisation sont décrits. Le rationnel du calcul du nombre de sujets nécessaire est fondé sur la préférence du produit, qui n'est pas un critère de jugement principal. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Par ailleurs, de multiples analyses statistiques ont été réalisées sans ajustement du risque alpha. Compte tenu des biais potentiels de cette étude, les résultats ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du gel REPLENS.

Etude de Gelfand et al, 1994¹⁰ :

Il s'agit d'une série de cas prospective, monocentrique, non comparative. L'objectif est d'observer l'efficacité, la durée de l'action, l'effet sur le pH vaginal et l'acceptation d'un gel vaginal à base de polycarbophile (REPLENS) chez des femmes ayant eu un cancer du sein. L'étude porte sur 25 patientes d'âge moyen 60,1 ans (43 – 78 ans). Les patientes devaient utiliser un applicateur pré-rempli de 2,5 g de gel REPLENS, 3 fois par semaine pendant 3 mois. La durée de participation était de 4 mois.

Le critère de jugement principal est double et concerne l'indice de sécheresse vaginale et le pH vaginal, en tant que mesure séparée.

Les résultats concernant les scores de l'indice de sécheresse vaginale sont présentés ci-dessous :

Score	Etat basal	Mois1	Mois 2	Mois 3	Mois 4
n	23	25	25	21	23
moyenne	10,1	10,8	16,6	19,7	23,9
écart-type	0,45	0,38	0,52	0,74	0,35
médiane	11	11	17	20	25
p value	-	NR	<0,001	<0,001	<0,001

Les résultats concernant le pH vaginal sont présentés ci-dessous :

Score	Etat basal	Mois1	Mois 2	Mois 3	Mois 4
n	25	25	24	21	23
moyenne	6,9	6,8	5,5	4,9	4,1
écart-type	0,15	0,12	0,21	0,19	0,07
médiane	6,5	6,5	5,4	5,0	4,0
p value	-	NR	<0,001	<0,001	<0,001

*NR : non renseigné

¹⁰ GELFAND et al. Treating vaginal dryness in breast cancer patients: results of applying a polycarbophil moisturizing gel. Journal of women's health. 1994; 3 (6): 427 - 433

Ces résultats rapportent une amélioration de l'indice de sécheresse vaginale et une réduction du pH vaginal de 6,9 à 4,1 à la fin du traitement de 4 mois.

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une série de cas réalisée sur un faible effectif (25 patientes). Du fait du caractère non comparatif de l'étude et d'un critère de jugement non individualisé, les résultats ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du gel REPLENS.

Synthèse sur les 2 études spécifiques de l'indication revendiquée :

Deux études spécifiques de l'indication revendiquée et au gel vaginal REPLENS : 1 étude randomisée, croisée, en double aveugle contre placebo et 1 étude observationnelle, réalisées chez les femmes ayant des antécédents de cancer de sein.

Ces études portent sur un total de 70 patientes suivies entre 2 et 4 mois.

Le critère de jugement principal dans ces 2 études est non individualisé. Concernant l'indice de sécheresse vaginale, indépendamment des limites méthodologiques propres à l'étude contrôlée randomisée, les résultats ne permettent pas d'établir la supériorité de REPLENS par rapport au PLACEBO. Les résultats de l'étude observationnelle sont non comparatifs et rapportent sur des observations avant et après, avec un faible effectif, une amélioration de l'indice de sécheresse vaginale et une diminution du pH vaginal.

04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les évènements indésirables rapportés dans les études soutenant la demande sont présentés dans le tableau suivant, distinguant les études non spécifiques des indications revendiquées des études spécifiques de l'indication revendiquée du gel vaginal REPLENS.

Etudes (Année)	Evènements indésirables des essais cliniques
Etudes spécifiques de l'indication revendiquée	
Loprinzi et al, 1997 Femmes ayant des antécédents de cancer du sein n = 45	19 patientes sur 45 ont eu des effets indésirables : 9 sous Placebo et 12 sous REPLENS (2 patientes sous PLACEBO et REPLENS). Ces effets indésirables étaient locaux et concernaient : - des sensations de brûlures, une irritation, des démangeaisons ou un écoulement - 1 cas d'urticaire est rapporté chez une patiente sous Placebo Absence d'effets indésirables graves
Gelfand et al, 1994 Femmes ayant été diagnostiquées avec un cancer de sein n = 25	4 effets indésirables ont été rapportés : - 1 irritation vaginale mineure à 2 mois et 4 mois attribuée au gel REPLENS, - 1 coloration vaginale après administration du gel vaginal, considérée comme probablement liée au gel REPLENS - 1 irritation externe au niveau des lèvres vaginales pouvant être liée au gel REPLENS
Etudes non spécifiques de l'indication revendiquée	
Shia-Yu et Zinny et al, 1990 Femmes post ménopausées non hystérectomisées avec sécheresse vaginale n = 50 (25/25)	9 des 26 patientes (35%) du groupe REPLENS (COL-1003) ont rapporté au total 20 effets indésirables et 4 des 25 patientes (16%) du groupe KY ont rapporté 6 effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : - des traces de sang sur l'applicateur : 3 sous REPLENS (COL-1003) et 1 sous KY, - de légères démangeaisons dont 2 dans chaque groupe Absence d'effets indésirables graves dans chacun des 2 groupes.

<p>Whitehead et al, 1991 Femmes post ménopausées sous traitement hormonal substitutif avec sécheresse vaginale n = 32 (16/16)</p>	<p>Au total 27 effets indésirables ont été rapportés chez 15 des 32 patientes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 lors de l'utilisation du gel REPLENS (COL-1003) - 8 lors de l'utilisation du gel lubrifiant KY - 4 évènements (2 candidoses, 1 épisode de grippe et 1 fracture du coude) en période de pré-inclusion avant l'utilisation des produits de l'étude. <p>Ces effets indésirables concernaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 candidoses de sévérité modérée : 4 sous REPLENS (COL-1003) ; 2 sous KY - 6 douleurs vaginales / irritations : sévérité modérée (2 cas) et non définie (1 cas) sous REPLENS (COL-1003) ; sévères (3 cas) sous KY - 2 saignements légers : 1 sous REPLENS (COL-1003) ; 1 sous KY - 2 sécheresses vaginales avec le gel REPLENS (COL-1003) <p>Absence d'effets indésirables graves</p>
<p>Bachmann et al, 1991 Femmes péri et post ménopausées n = 89</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des irritations urétrales, des brûlures vaginales et la présence de résidus de produits dont 13,8% avec l'hydratant REPLENS et 10,8% avec le gel lubrifiant KY</p>
<p>Bachmann et al, 1992 femmes ménopausées n = 54</p>	<p>Absence d'effets indésirables graves</p>
<p>Nachtigall et al, 1994 Femmes ménopausées n = 30 (15/15)</p>	<p>Absence d'effets indésirables graves dans les 2 groupes de traitement</p>
<p>Bygdeman et al, 1996 Femmes post ménopausées n = 39 (20/19)</p>	<p>2 effets indésirables ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas de douleurs abdominales chez une patiente sous DIENOESTROL après 2 semaines de traitement ayant entraîné une sortie d'étude, - 1 cas concernant des odeurs vaginales chez une patiente sous REPLENS après 8 semaines de traitement ayant entraîné une sortie d'étude. <p>Ces 2 cas n'avaient aucun lien avec les traitements étudiés.</p>

L'ensemble des études soutenant la demande ne rapporte aucune toxicité grave liée au gel vaginal REPLENS.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur 605 042 unités vendues en France et à l'international jusqu'au 30 juin 2016, 14 évènements cumulés ont été rapportés. Ces évènements concernaient :

- 4 aspérités,
- 3 douleurs lors de l'application,
- 3 pertes colorées et/ou odorantes,
- 1 insomnie,
- 1 irritation /gêne locale,
- 1 passage du produit dans l'utérus,
- 1 réaction de type allergique.

L'ensemble des études fournies rapportent une évolution favorable avant-après des différents traitements utilisés (REPLENS, lubrifiant, crème à base d'œstrogènes). Aucune étude ne permet d'évaluer la supériorité de REPLENS par rapport à un placebo.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'atrophie vaginale est identique quelle que soit l'étiologie (ménopause ou antécédent de cancer hormono-dépendant) et repose en général sur un traitement local.

L'atrophie vaginale consécutive aux thérapeutiques liées au cancer s'appuie sur :

- la restauration de la physiologie uro-génitale (diminution du pH, épaissement de l'épithélium, amélioration de la lubrification vaginale) ;
- le soulagement des symptômes comme la sécheresse vaginale, la dyspareunie, l'inflammation.¹¹

Les produits actuellement disponibles en France et indiqués dans la prise en charge des troubles trophiques vulvovaginaux sont des médicaments contenant un œstrogène ou un progestatif (COLPOTROPHINE, FLORGYNAL et TROPHIGIL) qui sont contre-indiqués chez les patientes ayant des antécédents de cancer hormono-dépendant.

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer ou dont les thérapeutiques utilisées entraînent des troubles trophiques vulvo-vaginaux repose sur les traitements symptomatiques topiques, non hormonaux :

- les lubrifiants sont notamment composés d'agents épaississants de nature aqueuse et sont utilisés pour soulager la sécheresse vaginale lors de rapports sexuels ;
- les gels hydratants sont des polymères insolubles et hydrophiles qui visent à adhérer aux parois vaginales dans le but d'améliorer l'indice de sécheresse vaginale.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du gel REPLENS dans la stratégie thérapeutique de l'atrophie vaginale causée par un cancer ou par les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge d'un cancer.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt du gel REPLENS ne peut être établi dans les indications revendiquées.

L'évaluation du gel vaginal REPLENS doit reposer *a minima* sur un essai clinique de supériorité bien conduit par rapport à un PLACEBO (crème lubrifiante). Cette étude pourrait notamment permettre d'évaluer l'efficacité de REPLENS sur un critère de jugement validé. La pertinence clinique de l'effet sera évaluée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les pathologies concernées par l'utilisation du gel vaginal REPLENS sont celles dont les traitements entraînent les troubles trophiques vulvo-vaginaux.

Les troubles trophiques vulvo-vaginaux¹² sont ainsi fréquents consécutivement à :

- une ovariectomie ou annexectomie thérapeutique ou prophylactique pour patiente porteuse d'une mutation des gènes BRCA1/2),
- un traitement par radiothérapie ou curiethérapie pelviennes (cancers du col et/ou de l'endomètre, cancers vésicaux),
- une chimiothérapie (cancers mammaires en particulier)
- une hormonothérapie (en particulier les inhibiteurs de l'aromatase).

Les patientes ayant eu un cancer du sein ou un cancer pelvien présentent à court terme comme à long terme une qualité de vie altérée, avec sécheresse vaginale, dyspareunies, et difficultés sexuelles importantes.

¹¹ D. W. Sturdee, N. Panay. Recommandations pour la prise en charge de l'atrophie vaginale post ménopausique. 2010. International Menopause Society

¹² Krychman et Millheiser, 2013. Sexual health issues in women with cancer. Journal of Sexual Medicine, 2013; 10: 5-15

La prise en charge des conséquences gynécologiques des cancers féminins et de leur traitement permet d'assurer un meilleur état de santé des patientes sur le plan physique, psychologique et social.

Les symptômes liés à l'atrophie vaginale iatrogène sont à l'origine de troubles physiques et psychologiques pouvant conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Une minorité de femmes consulte pour troubles liés à l'atrophie vaginale (environ 25% des femmes dans les pays occidentaux, moins dans les autres pays), ce qui rend difficile l'obtention de données épidémiologiques précises.¹¹

En 2008, en France métropolitaine, le nombre estimé de femmes de 15 ans et plus concernées par un cancer est de 1 412 000, dont plus du tiers a eu un diagnostic dans les 5 dernières années et près de 60 % a eu un diagnostic de cancer dans les 10 dernières années.¹³

On estime que 50% des femmes ménopausées sans cancer du sein se plaignent de vaginite atrophique, alors que ces symptômes atteignent 70% des femmes ménopausées atteintes d'un cancer de sein¹⁴.

04.2.3. IMPACT

REPLENS répond à un besoin thérapeutique couvert par les hydratants et lubrifiants vaginaux.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de REPLENS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par REPLENS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹³ Prévalence totale nationale des cancers. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Prevalence/Prevalence-totale-nationale-des-cancers>

¹⁴ Lester et al. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: A difficult survivorship issue. Journal of Personalized Medicine. 2015, 5 : 50-66

ANNEXE I Résumés tabulés

Référence	Titre de l'étude : Double blind evaluation of COL-1003 and KY jelly on pH and normal vaginal flora in postmenopausal women. Protocol 02 Investigateurs: Dr Lee, Shiao-Yu et Dr Zinny ; Boston, USA Etude non publiée
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles
Date et durée de l'étude	Du 29 janvier 1990 au 15 mars 1990
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité du gel vaginal hydratant REPLENS (COL-1003) par rapport au gel lubrifiant KY sur le pH vaginal et sur la flore vaginale normale chez les femmes post ménopausées non hystérectomisées, se plaignant de sécheresse vaginale
METHODE	
Critères de sélection	Femmes post ménopausées, en bonne santé, non hystérectomisées souffrant de sécheresse vaginale : <ul style="list-style-type: none"> - Sans antécédent de cancer connu ou suspecté - Sans infections vaginales,
Cadre et lieu de l'étude	Boston (USA)
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • Produit étudié : REPLENS (COL-1003), gel vaginal hydratant • Produit de référence : KY, gel vaginal lubrifiant Les patientes devaient appliquer par voie intra-vaginale 2,5 g de REPLENS (COL-1003) ou de KY toutes les 2 nuits pendant 4 semaines. La durée de suivi était de 45 jours.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du pH vaginal - Augmentation de la flore vaginale (lactobacilles)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluation des effets secondaires
Taille de l'échantillon	50 patientes. Calcul du nombre de sujets nécessaire non renseigné.
Méthode de randomisation	Les patients répondant à tous les critères d'inclusion et de non inclusion ont été randomisés en double aveugle soit à COL-1003 ou KY. Un numéro de séquence de randomisation a été attribué à chaque patient inclus dans l'étude. Les produits COL-1003 et KY étaient fournis et apparaissaient de manière identique ; les applicateurs étaient étiquetés de manière à ce que le contenu ne soit pas connu des patientes et des investigateurs. Chaque applicateur était étiqueté avec le numéro du patient et les instructions pour son utilisation.
Méthode d'analyse des résultats	Test bilatéral de Student

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	50 patientes analysées réparties en 2 groupes de 25
Durée du suivi	45 jours
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les 2 groupes étaient comparables par rapport à l'âge, la race, le poids, la taille, aux antécédents médicaux, aux examens gynécologiques, au pH vaginal et à la flore vaginale.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p><u>pH vaginal</u> (différence statistiquement significative entre les 2 groupes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe COL-1003 : pH inférieur à l'état initial à chaque visite, moyenne de diminution variant de 0,63 en semaine 2 à 1,32 en semaine 3. - Groupe KY : pH inférieur à l'état initial en semaines 3 et 4, moyenne de diminution varie respectivement de 0,48 à 0,36 <p><u>Flore vaginale</u> : Pas de différence statistique entre les 2 groupes de traitement sur le nombre de lactobacilles.</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Absence d'effets indésirables graves dans chacun des groupes de traitement.</p> <p>L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la présence du sang sur l'applicateur, pouvant être lié à des blessures de la paroi vaginale friable et atrophiée</p>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • 20 effets indésirables au total chez 9 patientes du groupe COL-1003, • 6 effets indésirables chez 4 patientes du groupe KY <p>Les plus fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traces de sang sur l'applicateur (3 COL-1003, 1 KY) - Légères démangeaisons (2 dans chaque groupe).

Référence	<p>Titre de l'étude: A randomized double blind evaluation of COL-1003, a bioadhesive polymer system vaginal moisturizing gel and, KY brand lubricating jelly in the treatment of vaginal dryness in postmenopausal Women receiving concomitant oral hormone replacement therapy. Protocol 90/10</p> <p>Investigateur : Dr. Whitehead, Consultant obstetrician and gynaecologist; King's College Hospital, London</p> <p>Etude non publiée</p>
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, monocentrique, en double aveugle et en cross-over
Date et durée de l'étude	Du 31 août 1990 au 27 juillet 1991
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité, la durée d'action, l'effet sur le pH et l'acceptation du gel vaginal hydratant COL-1003 et du gel lubrifiant KY chez les femmes post ménopausées se plaignant de sécheresse vaginale malgré un traitement hormonal substitutif par voie orale
METHODE	
Critères de sélection	<p>Femmes post ménopausées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dernières règles datant de plus d'1 an, - Ayant une sécheresse vaginale et/ou une dyspareunie superficielle, - Sous traitement hormonal substitutif depuis au moins 6 mois, - Sans antécédent de cancer connu ou suspecté, - Sans saignements génitaux
Cadre et lieu de l'étude	Menopause Clinic King's College Hospital, London, Queen Charlotte, Chelsea Hospital, Amaran Clinic
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • REPLENS (COL-1003), gel vaginal hydratant à base de polymère bio adhésif • KY Jelly, gel lubrifiant <p>Les patientes devaient appliquer par voie intra-vaginale 2,5 g de gel REPLENS (COL-1003) ou de gel KY, 3 fois par semaine pendant 16 semaines (8 semaines pour chaque traitement ; la période sans traitement (wash out) était de 4 semaines).</p>
Critère de jugement principal	<p>Non individualisé : pH vaginal, indice de sécheresse vaginale, état de la paroi vaginale (hydratation, sécrétions, élasticité, muqueuse et indice de maturation) et durée d'action du gel.</p> <p>A chacune des visites 1 à 7, le pH vaginal était mesuré et l'indice de sécheresse vaginale était complété à l'aide de l'échelle de notation graphique de Kings College de Londres. L'amplitude de cette échelle n'est pas décrite.</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Le niveau et la durée de l'hydratation, - Les douleurs lors des rapports sexuels, - La réponse et le désir sexuels des patientes et des partenaires, - Les démangeaisons ou les irritations des patientes et des partenaires <p>Ces paramètres sont évalués à l'aide des questionnaires au cours des mois 1, 3 et 5.</p>
Taille de l'échantillon	50 patientes prévues initialement ; 32 patientes incluses (difficultés de recrutement) Calcul du nombre de sujet nécessaire non décrit.
Méthode de randomisation	Non précisée

Méthode d'analyse des résultats	Utilisation du test binomial de Wilcoxon																																																																						
RESULTATS																																																																							
Nombre de sujets analysés	32 patientes incluses 2 sorties d'étude pour effets indésirables chez 2 patientes sous KY 30 patientes analysées en per protocole dont 15 par groupe																																																																						
Durée du suivi	20 semaines 7 visites dont 1 visite V0 de pré-sélection, 2 visites V1 et V2 au cours du 1 ^{er} mois, 2 visites (V3 et V4) au cours du 3 ^{ème} mois et 2 visites (V5 et 6) au cours du 5 ^{ème} mois. Les traitements de l'étude étaient distribués aux visites 2 et 4 selon le programme de randomisation.																																																																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupes comparables / âge et taille ; groupes non comparables / poids : - KY / COL-1003 : âge moyen 54 ans (42 – 63 ans) ; taille moyenne 163 cm (155 – 171 cm) ; poids moyen 68 kg (56 – 90 kg) - COL-1003 / KY : âge moyen 53 ans (41 – 61 ans) ; taille moyenne 161 cm (150 – 171 cm) ; poids moyen 60 kg (43 – 95 kg)																																																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Les résultats portant sur l'indice global de sécheresse vaginale n'ont pas été précisés. Les scores rapportés sur l'élasticité vaginale prennent en compte 2 paramètres dont la turgescence qui ne figurait pas initialement dans les critères principaux. Les auteurs ne rapportent pas de résultats sur la durée d'action du gel vaginal REPLENS. Les scores concernant le pH vaginal, l'élasticité vaginale et la turgescence, les sécrétions vaginales (types et consistances), l'aspect de la muqueuse vaginale et l'hydratation vaginale sont présentés ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Etat basal</th> <th>REPLENS (COL-1003)</th> <th>KY JELLY</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH vaginal</td> <td>n = 29</td> <td>n = 30</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>2,34 ± 0,11</td> <td>2,60 ± 0,06</td> <td>2,57 ± 0,09</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Elasticité vaginale et turgescence</td> <td>n = 29</td> <td>n = 30</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>2,36 ± 0,10</td> <td>2,70 ± 0,07</td> <td>2,48 ± 0,08</td> <td>0,037</td> </tr> <tr> <td>Sécrétions vaginales, types et consistances</td> <td>n = 29</td> <td>n = 30</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>1,95 ± 0,03</td> <td>1,98 ± 0,02</td> <td>2,00 ± 0</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Aspect de la muqueuse vaginale</td> <td>n = 29</td> <td>n = 30</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>2,97 ± 0,03</td> <td>3,00 ± 0</td> <td>3,00 ± 0</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Hydratation vaginale</td> <td>n = 29</td> <td>n = 30</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>1,95 ± 0,09</td> <td>1,98 ± 0,07</td> <td>2,00 ± 0,08</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Indice de maturation</td> <td>n = 27</td> <td>n = 28</td> <td>n = 30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moyenne et écart-type</td> <td>2,15 ± 0,11</td> <td>2,20 ± 0,07</td> <td>2,25 ± 0,10</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Indice global de sécheresse vaginale</td> <td colspan="3">Scores totaux non renseignés</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>		Etat basal	REPLENS (COL-1003)	KY JELLY	p	pH vaginal	n = 29	n = 30	n = 30		Moyenne et écart-type	2,34 ± 0,11	2,60 ± 0,06	2,57 ± 0,09	NS	Elasticité vaginale et turgescence	n = 29	n = 30	n = 30		Moyenne et écart-type	2,36 ± 0,10	2,70 ± 0,07	2,48 ± 0,08	0,037	Sécrétions vaginales, types et consistances	n = 29	n = 30	n = 30		Moyenne et écart-type	1,95 ± 0,03	1,98 ± 0,02	2,00 ± 0	NS	Aspect de la muqueuse vaginale	n = 29	n = 30	n = 30		Moyenne et écart-type	2,97 ± 0,03	3,00 ± 0	3,00 ± 0	NS	Hydratation vaginale	n = 29	n = 30	n = 30		Moyenne et écart-type	1,95 ± 0,09	1,98 ± 0,07	2,00 ± 0,08	NS	Indice de maturation	n = 27	n = 28	n = 30		Moyenne et écart-type	2,15 ± 0,11	2,20 ± 0,07	2,25 ± 0,10	NS	Indice global de sécheresse vaginale	Scores totaux non renseignés			NS
	Etat basal	REPLENS (COL-1003)	KY JELLY	p																																																																			
pH vaginal	n = 29	n = 30	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	2,34 ± 0,11	2,60 ± 0,06	2,57 ± 0,09	NS																																																																			
Elasticité vaginale et turgescence	n = 29	n = 30	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	2,36 ± 0,10	2,70 ± 0,07	2,48 ± 0,08	0,037																																																																			
Sécrétions vaginales, types et consistances	n = 29	n = 30	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	1,95 ± 0,03	1,98 ± 0,02	2,00 ± 0	NS																																																																			
Aspect de la muqueuse vaginale	n = 29	n = 30	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	2,97 ± 0,03	3,00 ± 0	3,00 ± 0	NS																																																																			
Hydratation vaginale	n = 29	n = 30	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	1,95 ± 0,09	1,98 ± 0,07	2,00 ± 0,08	NS																																																																			
Indice de maturation	n = 27	n = 28	n = 30																																																																				
Moyenne et écart-type	2,15 ± 0,11	2,20 ± 0,07	2,25 ± 0,10	NS																																																																			
Indice global de sécheresse vaginale	Scores totaux non renseignés			NS																																																																			

	<p>Remarques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le pH a été noté comme suit : 1 = 6 ou plus, 2 = 4,6 – 5,9 ; 3 = 3,5 – 4,5 • L'élasticité vaginale générale et la turgescence ont été notées comme suit : 1 = pauvre, 2 = équitable, 3 = excellente • Les sécrétions vaginales, types et consistances ont été notés comme suit : 1 = aucun ou anormal, 2 = normal (blanc, floconneux) • La muqueuse vaginale a été notée comme suit : 1 = pétéchies avant contact ; 2 = saignements au contact, 3 = non friable • L'hydratation vaginale a été notée comme suit : 1 = aucune, 2 = minimale, 3 = normale. • L'indice de maturation a été marqué comme suit : 1 = pas d'effet de l'œstrogène ; 2 = effet œstrogène intermédiaire ; 3 = bon effet œstrogène
<p>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau d'hydratation : médiane = 2 avec KY et = 1 avec COL-1003 ; différence statistiquement significative entre les 2 traitements, - Douleurs lors des rapports sexuels : médiane = 0 avec KY et 0,75 avec COL-1003 - Démangeaisons / irritations des patientes et des partenaires : pas de différence statistique entre les 2 traitements
<p>Effets indésirables</p>	<p>Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté pendant la durée de l'étude. 2 cas d'irritations vaginales et de douleurs survenues aux visites 3 et 5 chez 2 patientes sous KY ayant entraîné leurs sorties de l'étude.</p> <p>Au total 27 effets indésirables ont été rapportés chez 15 des 32 patientes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 sous COL-1003 - 8 sous KY - 4 évènements (2 candidoses, 1 épisode de grippe et 1 fracture du coude) avant l'utilisation des produits de l'étude. <p>Les effets indésirables concernaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 candidoses de sévérité modérée (4 avec COL-1003 et 2 avec KY) - 6 douleurs vaginales / irritations : sévérité modérée (2 cas) et non définie (1 cas) avec REPLENS (COL-1003) ; sévères (3 cas) avec KY - 2 saignements légers (1 avec COL-1003 et 1 avec KY) - 2 sécheresses vaginales avec COL-1003

Référence	Bachmann et al. Vaginal dryness in menopausal women : clinical characteristics and nonhormonal treatment. Clinical Practice in Sexuality / 1991; 7, 1-8
Type de l'étude	Etude randomisée, en double aveugle et en cross-over
Date et durée de l'étude	Non précisée
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et l'acceptabilité du gel hydratant REPLENS en comparaison au gel lubrifiant hydrosoluble KY chez des femmes péri et post ménopausées en bonne santé se plaignant de sécheresse vaginale
METHODE	
Critères de sélection	Femmes péri et post ménopausées, en bonne santé se plaignant des symptômes de sécheresse vaginale
Cadre et lieu de l'étude	2 centres non indiqués
Produits étudiés	<p><u>Produit étudié</u> : REPLENS hydratant vaginal bio-adhésif à base de polycarbophile</p> <p><u>Produit de référence</u> : KY gel lubrifiant hydrosoluble</p> <p>Les patientes devaient utiliser un applicateur pré-rempli du gel hydratant REPLENS ou du gel lubrifiant KY Jelly tous les jours pendant 5 jours consécutifs suivis d'une période sans traitement (wash out) de 7 jours pour la moitié des patientes et de 14 jours pour l'autre moitié.</p> <p>La deuxième phase de l'étude consistait à prendre le traitement inverse de la 1^{ère} phase quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.</p>
Critère de jugement principal	Non individualisé : évaluation de l'indice de sécheresse vaginale prenant en compte l'élasticité, le volume de fluide, le pH, l'intégrité épithéliale et l'hydratation
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Journal complété par les patientes concernant la lubrification, l'activité sexuelle, les effets indésirables, la durée d'action du produit, la notation des performances du produit de manière générale
Taille de l'échantillon	93 patientes Calcul du nombre de sujets nécessaire non décrit
Méthode de randomisation	Non précisée
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse de variance et test statistique de Duncan</u> (test de comparaisons multiples, utilisé pour déterminer les différences significatives entre les moyennes des groupes dans une analyse de variance) pour l'évaluation de la sécheresse vaginale.</p> <p>Cette évaluation est réalisée lors d'un examen effectué le 5^{ème} jour de la prise du traitement.</p> <p><u>Tabulation croisée et test du Chi-2</u> pour l'analyse des réponses au journal des patientes.</p>

RESULTATS																																							
Nombre de sujets analysés	89 patientes analysées / 93 incluses 4 sorties d'étude dont 2 pour non adhésion au protocole et 2 pour irritation urétrale																																						
Durée du suivi	Non précisée																																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<ul style="list-style-type: none"> - Âge moyen des patientes mariées : 56 ± 8 ans - Âge moyen des patientes célibataires : 64 ± 10 ans - 69 patientes ménopausées - 20 patientes péri-ménopausées, - Durée moyenne de sécheresse vaginale chez toutes les patientes de 3,9 ans 																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Les paramètres de l'ISV sont évalués à 3, 6, 9 et 12 mois. Scores d'évaluation de l'indice de sécheresse vaginale à l'état basal et après le traitement vaginal non hormonal :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gel hydratant REPLENS n = non renseigné</th> <th>Gel lubrifiant KY n = non renseigné</th> <th>Etat basal</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Indice global de sécheresse vaginal</td> <td colspan="3">Scores totaux non renseignés</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elasticité</td> <td>2,9 ± 0,8</td> <td>3,0 ± 0,8</td> <td>2,9 ± 0,8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sécrétions</td> <td>2,8 ± 1,1</td> <td>2,4 ± 1,1</td> <td>2,4 ± 1,0</td> <td>p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>4,9 ± 1,1</td> <td>5,7 ± 1,0</td> <td>5,6 ± 1,1</td> <td>p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY</td> </tr> <tr> <td>Intégrité épithéliale</td> <td>3,9 ± 0,9</td> <td>3,7 ± 1,1</td> <td>3,4 ± 1,3</td> <td>p < 0,05 vs état initial</td> </tr> <tr> <td>hydratation</td> <td>3,3 ± 0,8</td> <td>3,0 ± 0,9</td> <td>2,8 ± 0,9</td> <td>p < 0,05 vs état initial</td> </tr> </tbody> </table>					Gel hydratant REPLENS n = non renseigné	Gel lubrifiant KY n = non renseigné	Etat basal	p	Indice global de sécheresse vaginal	Scores totaux non renseignés				Elasticité	2,9 ± 0,8	3,0 ± 0,8	2,9 ± 0,8		Sécrétions	2,8 ± 1,1	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,0	p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY	pH	4,9 ± 1,1	5,7 ± 1,0	5,6 ± 1,1	p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY	Intégrité épithéliale	3,9 ± 0,9	3,7 ± 1,1	3,4 ± 1,3	p < 0,05 vs état initial	hydratation	3,3 ± 0,8	3,0 ± 0,9	2,8 ± 0,9	p < 0,05 vs état initial
	Gel hydratant REPLENS n = non renseigné	Gel lubrifiant KY n = non renseigné	Etat basal	p																																			
Indice global de sécheresse vaginal	Scores totaux non renseignés																																						
Elasticité	2,9 ± 0,8	3,0 ± 0,8	2,9 ± 0,8																																				
Sécrétions	2,8 ± 1,1	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,0	p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY																																			
pH	4,9 ± 1,1	5,7 ± 1,0	5,6 ± 1,1	p < 0,05 vs état initial p < 0,05 vs KY																																			
Intégrité épithéliale	3,9 ± 0,9	3,7 ± 1,1	3,4 ± 1,3	p < 0,05 vs état initial																																			
hydratation	3,3 ± 0,8	3,0 ± 0,9	2,8 ± 0,9	p < 0,05 vs état initial																																			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Un grand nombre de patientes rapportent une durée d'effet lubrifiant de plus de 12h avec REPLENS tandis qu'un effet de moins de 6h a été rapporté avec le gel KY. L'efficacité hydratante est rapportée « bonne » pour 30,4% de patientes sous REPLENS et 28,3% de patientes sous KY. 61,5% de patientes rapportent une préférence pour REPLENS, 25,6% pour le gel KY et 12,9% ne se prononcent pas.</p>																																						
Effets indésirables	<p>Des irritations urétrales, des sensations de brûlures vaginales et la présence de résidus de produit ont été rapportés plus fréquemment avec l'hydratant REPLENS (13,8%) qu'avec le gel KY (10,8%) ; Pas de différence statistique entre les 2 traitements.</p>																																						

Référence	<u>Nachtigall Lila E. Comparative study : Replens versus local estrogen in menopausal women</u> <u>Fertility and Sterility</u> . 1994; 61(1):178-80.
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique et en ouvert
Date et durée de l'étude	Non précisées
Objectif de l'étude	Comparer le gel vaginal non hormonal REPLENS à une crème vaginale à base d'œstrogènes PREMARIN dans le traitement des symptômes de la sécheresse vaginale chez les femmes ménopausées.
METHODE	
Critères de sélection	Femmes dont les dernières règles datent depuis au moins 1 an sans autre hormonothérapie, sans cancer et ayant un inconfort au niveau vaginal ou une dyspareunie.
Cadre et lieu de l'étude	Université de New York, école de Médecine, New York.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Produit étudié</u> : REPLENS, gel vaginal non hormonal • <u>Produit de référence</u> : PREMARIN, crème vaginale à base d'œstrogènes
Critère de jugement principal	Non individualisé : <ul style="list-style-type: none"> • Hydratation vaginale, • Volume du fluide vaginal, • L'élasticité vaginale, • pH vaginal
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Frottis vaginal
Taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 (n = 15) : REPLENS, • Groupe 2 (n = 15) : PREMARIN, Calcul du nombre de sujets nécessaire non décrit
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation non décrite. Les patientes ont été réparties au hasard dans les 2 groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : REPLENS, 3 fois par semaine pendant 12 semaines • Groupe 2 : PREMARIN, 2 g par jour pendant 12 semaines
Méthode d'analyse des résultats	Test binomial de Wilcoxon
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	30 patientes
Durée du suivi	12 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Non précisé

	Etat basal	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Hydratation vaginale				
	REPLENS (n = 15)	2,63 ± 0,78	3,55 ± 0,50**	3,47 ± 0,81	3,67 ± 0,60**
	ESTROGEN (n = 15)	2,13 ± 0,78	4,15 ± 0,66**	4,36 ± 0,61**	4,71 ± 0,45**
	Volume du fluide vaginal				
	REPLENS (n = 15)	2,25 ± 0,75	3,36 ± 0,64*	3,40 ± 0,71*	3,67 ± 0,70*
	ESTROGEN (n = 15)	1,81 ± 0,63	3,85 ± 0,66*	4,38 ± 0,74*	4,71 ± 0,45*
	Elasticité vaginale				
	REPLENS (n = 15)	2,69 ± 0,68	3,36 ± 0,64	3,33 ± 0,60	3,40 ± 0,71§
	ESTROGEN (n = 15)	2,31 ± 0,58	3,92 ± 0,62§	4,00 ± 0,53§	4,50 ± 0,50§
	pH vaginal				
	REPLENS (n = 15)	5,8 ± 0,18	4,8 ± 0,25*	5,3 ± 0,28	4,8 ± 0,26*
	ESTROGEN (n = 15)	6,3 ± 0,20	4,7 ± 0,18*	4,6 ± 0,12*	4,4 ± 0,17*
	** : p<0,005 par rapport à l'état basal * : p<0,05 par rapport à l'état basal § : p<0,02 par rapport à l'état basal Aucune comparaison statistique intergroupe n'est disponible.				
	Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Frottis vaginal : <ul style="list-style-type: none"> - Aucune modification cytologique chez les patientes sous REPLENS, - Modification ostrogénique chez toutes les patientes sous PREMARIN, 			
Effets indésirables	Absence d'effets indésirables graves dans les 2 groupes de traitement				

Référence	Bygdeman et al. Replens versus Dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 1996; 23(3): 259-63.
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée et en ouvert
Date et durée de l'étude	De septembre 1991 à juin 1993
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité du gel vaginal non hormonal RELPENS sur les symptômes de l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées en comparaison à une crème vaginale à base d'œstrogènes DIENOESTROL.
METHODE	
Critères de sélection	Femmes post-ménopausées sans : <ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs hormono-dépendantes, - Maladies graves avérées connues ou suspectées, - Saignements génitaux anormaux, - Antécédents de troubles thromboemboliques, - Infection vaginale, - Traitement hormonal substitutif au cours des 3 derniers mois, - Utilisation de douche vaginale ou de lubrifiant.
Cadre et lieu de l'étude	Département d'Obstétrique et de Gynécologie, hôpital Karolinska, Suède
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Produit étudié</u> : REPLENS, gel vaginal non hormonal • <u>Produit de référence</u> : DIENOESTROL, crème vaginale à base d'œstrogènes
Critère de jugement principal	Evaluation de l'indice de sécheresse vaginale qui permet de mesurer l'hydratation vaginale, le volume du fluide vaginal, l'élasticité vaginale et la muqueuse vaginale sur une échelle de 1 à 5 (1 = plus pauvre et 5 = meilleure) pour chaque donnée individuelle et sur un score total de 5 à 25.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Le pH vaginal, les démangeaisons, les irritations, les dyspareunies, La durée de l'action des produits testés La satisfaction globale des patientes
Taille de l'échantillon	Groupe A : n = 20 Groupe B : n = 19
Méthode de randomisation	Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe A</u> : REPLENS, 1 application vaginale 3 fois par semaine pendant 3 mois • <u>Groupe B</u> : DIENOESTROL, crème vaginale (0,01%), 1 application d'une dose de 0,5 mg/jour pendant 2 semaines, puis 3 fois par semaine pendant 3 mois.
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse de variance</u> pour analyser les paramètres démographiques et d'efficacité, • <u>Test exact de Fisher</u> pour analyser la sécheresse vaginale et l'élasticité

RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	39 patientes sur 40 incluses																																																
Durée du suivi	3 mois																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les 2 groupes de traitement étaient comparables par rapport à l'âge et le poids.																																																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Score de l'indice de sécheresse vaginale après 1,2, 3, 4, 8 et 12 semaines de traitement (différence statistiquement significative entre les 2 groupes) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Semaines</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dienoestrol - moyenne</td> <td>13 + 4 ,33</td> <td>18,32+3,2 5</td> <td>20,74 + 2,60</td> <td>21,28 + 3,29</td> <td>22 + 3,07</td> <td>21,89 + 2,85</td> <td>21,78 + 2,76</td> </tr> <tr> <td>- n patients</td> <td>(19)</td> <td>(19)</td> <td>(19)</td> <td>(18)</td> <td>(18)</td> <td>(18)</td> <td>(18)</td> </tr> <tr> <td>REPLENS - moyenne</td> <td>13,45 + 3,45</td> <td>17,55 + 2,50</td> <td>17,55 + 2,61</td> <td>17,64 + 2,85</td> <td>17,65 + 3,13</td> <td>17,3 + 2,6</td> <td>17,32 + 2,50</td> </tr> <tr> <td>- n patients</td> <td>(20)</td> <td>(19)</td> <td>(20)</td> <td>(19)</td> <td>(20)</td> <td>(20)</td> <td>(19)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>-</td> <td>NS</td> <td><0,01</td> <td>=0,001</td> <td><0,001</td> <td><0 ,0001</td> <td><0 ,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Semaines	0	1	2	3	4	8	12	Dienoestrol - moyenne	13 + 4 ,33	18,32+3,2 5	20,74 + 2,60	21,28 + 3,29	22 + 3,07	21,89 + 2,85	21,78 + 2,76	- n patients	(19)	(19)	(19)	(18)	(18)	(18)	(18)	REPLENS - moyenne	13,45 + 3,45	17,55 + 2,50	17,55 + 2,61	17,64 + 2,85	17,65 + 3,13	17,3 + 2,6	17,32 + 2,50	- n patients	(20)	(19)	(20)	(19)	(20)	(20)	(19)	P value	-	NS	<0,01	=0,001	<0,001	<0 ,0001	<0 ,0001
Semaines	0	1	2	3	4	8	12																																										
Dienoestrol - moyenne	13 + 4 ,33	18,32+3,2 5	20,74 + 2,60	21,28 + 3,29	22 + 3,07	21,89 + 2,85	21,78 + 2,76																																										
- n patients	(19)	(19)	(19)	(18)	(18)	(18)	(18)																																										
REPLENS - moyenne	13,45 + 3,45	17,55 + 2,50	17,55 + 2,61	17,64 + 2,85	17,65 + 3,13	17,3 + 2,6	17,32 + 2,50																																										
- n patients	(20)	(19)	(20)	(19)	(20)	(20)	(19)																																										
P value	-	NS	<0,01	=0,001	<0,001	<0 ,0001	<0 ,0001																																										
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Tableau concernant le pH vaginal (pas de différence significative)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Semaines</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dienoestrol - moyenne</td> <td>5,91 + 1,10</td> <td>5,17 + 0,78</td> <td>4,7 + 0,67</td> <td>4,96 + 0,72</td> <td>4,87 + 0,74</td> <td>4,95 + 1 ,08</td> <td>4,98 + 1,96</td> </tr> <tr> <td>- n patients</td> <td>(15)</td> <td>(16)</td> <td>(17)</td> <td>(16)</td> <td>(16)</td> <td>(17)</td> <td>(16)</td> </tr> <tr> <td>REPLENS - moyenne</td> <td>5,24 + 1,19</td> <td>4,95 + 1,04</td> <td>4,77 + 0,82</td> <td>4,92 + 1,10</td> <td>5,02 + 1,15</td> <td>5,32 + 1,10</td> <td>4,74 + 0,78</td> </tr> <tr> <td>- n patients</td> <td>(17)</td> <td>(17)</td> <td>(17)</td> <td>(17)</td> <td>(18)</td> <td>(18)</td> <td>(16)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>-</td> <td>ns</td> <td>ns</td> <td>ns</td> <td>ns</td> <td>ns</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Démangeaisons et irritations, dyspareunies : pas de différence statistique entre les 2 groupes. • Durée d'action : 5,8 jours pour REPLENS et 3,9 jours pour DIENOESTROL. Pas de différence statistique. • Satisfaction globale des patientes : 60% sous PEPLENS et 84% sous DIENOESTROL. Pas de différence statistique entre les 2 groupes. 	Semaines	0	1	2	3	4	8	12	Dienoestrol - moyenne	5,91 + 1,10	5,17 + 0,78	4,7 + 0,67	4,96 + 0,72	4,87 + 0,74	4,95 + 1 ,08	4,98 + 1,96	- n patients	(15)	(16)	(17)	(16)	(16)	(17)	(16)	REPLENS - moyenne	5,24 + 1,19	4,95 + 1,04	4,77 + 0,82	4,92 + 1,10	5,02 + 1,15	5,32 + 1,10	4,74 + 0,78	- n patients	(17)	(17)	(17)	(17)	(18)	(18)	(16)	P value	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Semaines	0	1	2	3	4	8	12																																										
Dienoestrol - moyenne	5,91 + 1,10	5,17 + 0,78	4,7 + 0,67	4,96 + 0,72	4,87 + 0,74	4,95 + 1 ,08	4,98 + 1,96																																										
- n patients	(15)	(16)	(17)	(16)	(16)	(17)	(16)																																										
REPLENS - moyenne	5,24 + 1,19	4,95 + 1,04	4,77 + 0,82	4,92 + 1,10	5,02 + 1,15	5,32 + 1,10	4,74 + 0,78																																										
- n patients	(17)	(17)	(17)	(17)	(18)	(18)	(16)																																										
P value	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns																																										
Effets indésirables	<p>2 effets indésirables ont été rapportés dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 patiente avec des douleurs abdominales sous DIENOESTROL après 2 semaines de traitement ayant entraîné une sortie d'étude, - 1 patiente avec des odeurs vaginales sous REPLENS après 8 semaines de traitement entraînant une sortie d'étude. <p>Ces 2 cas n'avaient aucun lien avec les traitements étudiés.</p>																																																

Référence	Loprinzi et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. J Clin Oncol. 1997; 15(3):969-73.
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, croisée, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Du 7 août 1992 au 2 mai 1995 (36 mois)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité d'un gel vaginal non hormonal (REPLENS) par rapport à un placebo lubrifiant chez des femmes ayant des antécédents de cancer de sein
METHODE	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> Femmes ayant des antécédents de cancer du sein et des troubles vaginaux persistants depuis au moins 2 mois, tels que : <ul style="list-style-type: none"> Une sécheresse vaginale et/ou, Des démangeaisons d'intensité importante nécessitant un traitement, Les patientes ne doivent pas avoir débuté ou arrêté un traitement par TAMOXIFENE au cours des 2 derniers mois, Signature du formulaire de consentement.
Cadre et lieu de l'étude	Non précisé
Produits étudiés	REPLENS gel vaginal non hormonal PLACEBO lubrifiant soluble dans l'eau Le traitement (REPLENS ou PLACEBO) était administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs la 1 ^{ère} semaine de chacune des périodes de 4 semaines, puis 3 fois par semaine au cours des 3 semaines suivantes. Pendant la période de lavage, le placebo était administré 3 fois.
Critère de jugement principal	Non individualisé : Mesure des scores moyens de <ul style="list-style-type: none"> sécheresse vaginale, démangeaisons dyspareunies à l'aide de questionnaires hebdomadaires (gradation de 0 –absence- à 4-très sévère)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Proportion de patientes ayant une préférence pour REPLENS par rapport au PLACEBO à la fin des 9 semaines de traitement ; évaluée à l'aide de questionnaires
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaire fondé sur un critère de jugement secondaire : détecter une préférence pour REPLENS par rapport au PLACEBO (d'au moins 55 :45) Avec une puissance de 80%, l'objectif prévu était d'inclure 50 patients dont 25 par groupe via un test binomial unilatéral.
Méthode de randomisation	L'affectation du traitement a été calculée en utilisant une procédure d'allocation dynamique qui équilibre les distributions marginales des facteurs de stratification entre les 2 groupes de traitement. <ul style="list-style-type: none"> <u>Groupe 1</u> : 4 semaines de REPLENS, 1 semaine de période de lavage, puis 4 semaines de PLACEBO <u>Groupe 2</u> : 4 semaines de PLACEBO, 1 semaine de lavage puis 4 semaines de REPLENS

Méthodes d'analyse des résultats	Test de Wilcoxon et test de Fisher
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	45 patientes analysées sur 52 incluses : REPLENS/PLACEBO (n = 24) ; PLACEBO/REPLENS (n = 21).
Durée du suivi	9 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patientes ont été stratifiées selon l'âge, le traitement anticancéreux, la gravité de leurs symptômes vaginaux
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Sécheresse vaginale</u> : à 4 semaines, pas de diminution significative des symptômes liés à la sécheresse vaginale dans les 2 groupes de traitement par rapport à l'état basal. <u>Démangeaisons vaginales</u> : absentes chez la majorité des patientes. <u>Dyspareunies</u> : diminution au cours des 4 premières semaines des scores moyens de 60% dans le bras REPLENS (n = 24) et de 41% dans les bras PLACEBO (n = 21) ; différence statistique significative.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Préférence des traitements : 41% REPLENS, 24% PLACEBO ; 35% sans préférence
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • 19 patientes sur 45 ont eu des effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - 9 sous PLACEBO, - 12 sous REPLENS (2 patientes sous Placebo et REPLENS) • Ces effets indésirables concernaient : des sensations de brûlure locale, une irritation, des démangeaisons ou un écoulement. • 1 patiente sous placebo a développé de l'urticaire. • Aucune toxicité grave n'a été signalée