

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 mars 2014

DANATROL 200 mg, gélule

B/40 (CIP : 34009 323 010 8 9)

B/100 (CIP : 34009 323 011 4 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	danazol
Code ATC (2012)	G03XA01 (antigonadotrophines et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« • <u>Endométriose</u> : traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou traitement pour réduire l'importance des foyers endométriosiques. Le danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements. • <u>Œdème angioneurotique héréditaire</u> »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/07/1979 (procédure nationale) ;	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2012 G G03 G03X G03XA G03XA01	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Antigonadotrophines et analogues danazol

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités DANATROL, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (avis publié au JO du 12/05/2009).

Dans son avis du 07/01/2009 les conclusions de la Commission concernant la spécialité DANATROL 200 mg ont été les suivantes :

Dans l'indication "Endométriose"

« Le service médical rendu par cette spécialité est faible dans cette indication. »

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM. »

Dans l'indication "Œdème angioneurotique héréditaire"

« Le service médical rendu par cette spécialité est important dans cette indication. »

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« • Endométriose : traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou traitement pour réduire l'importance des foyers endométriosiques. Le danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements.

• Œdème angioneurotique héréditaire »

03.2 Posologie

« Le danazol est réservé à la voie orale.

La posologie efficace est variable d'un sujet à l'autre ; elle doit être ajustée individuellement pour obtenir la dose minimale efficace chez chaque patient. Dans certains cas, il est possible de diminuer la dose après amélioration des signes fonctionnels et anatomo-cliniques.

Il est recommandé de débiter le traitement au cours du 1er ou du 2e jour du cycle menstruel. Chez les femmes présentant une aménorrhée avant la mise en route du traitement, l'éventualité d'une grossesse doit être recherchée.

Endométriose : la posologie est en général de 2 à 4 gélules/jour en 2 ou 3 prises, cette posologie pouvant être modulée secondairement.

Une durée de traitement en continu est normalement de 3 à 6 mois.

Œdème angioneurotique : la posologie sera ajustée en fonction des résultats et varie d'un sujet à l'autre.

Suite à la réponse favorable au danazol, la dose d'entretien efficace la plus basse devra être prescrite pour un traitement préventif en continu. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance dont les 4 derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/07/2008 au 31/06/2012. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Depuis l'avis précédent, ces spécialités ont fait l'objet d'une modification de RCP (rectificatif d'AMM du 15/11/2011) présentée ci-dessous :

- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ».
- rubrique 4.5. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout de l'association déconseillée avec la simvastatine : « risque majoré de survenue de rhabdomyolyse ».

Suivant la conclusion du dernier PSUR, les données de la base post-marketing de pharmacovigilance du laboratoire et la revue préliminaire de la bibliographie indiquent que le danazol peut induire ou aggraver des troubles hépatiques lorsqu'il est administré seul ou en association avec des médicaments hépatotoxiques comme par exemple la ciclosporine.

Une demande de modification du RCP a été déposée le 23 avril 2013 à l'ANSM :

- rubrique 4.8. « Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables hépatiques : « atteinte hépatocellulaire, atteinte hépatique mixte, insuffisance hépatique »,
- rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : mise en conformité avec le Thésaurus des interactions médicamenteuses en vigueur.

Par ailleurs, la surveillance des cas d'hyperplasie nodulaire focale du foie est maintenue par le laboratoire.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS, les ventes Hôpital en unité commune de dispensation (UCD), de janvier 2013 à décembre 2013 ont été (tous dosages confondus) de 24760 UCD.

Les ventes en ville en nombre de boîtes, de janvier 2013 à décembre 2013, ont été de 4 302 boîtes de 100 gélules et de 8414 boîtes de 40 gélules.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Endométriose^{1,2,3}

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence pour DANATROL, les recommandations de pratique clinique n'ont pas été modifiées.

La stratégie thérapeutique recommandée :

- Endométriose profonde avec localisations sous péritonéales (forme sévère d'endométriose) : la chirurgie, le danazol et les analogues de la GnRH, sont situés en traitement de première intention :

« Deux options thérapeutiques sont possibles :

- Traitement chirurgical (grade A)

- Traitement médical antigonadotrope (grade A) :

- Danazol (grade A) : antérieurement médicament de référence, il a pour inconvénients d'avoir des effets indésirables androgéniques, métaboliques et hépatiques importants ; du fait de ces effets indésirables, le danazol est rarement utilisé en première intention (Accord professionnel).

- Les analogues de la GnRH (grade A) : ils n'ont pas d'effets secondaires androgéniques, ni sur le métabolisme lipidique et sur les enzymes hépatiques. Ils présentent des effets secondaires, notamment osseux, en rapport avec l'hypoestrogénie qu'ils induisent. Ces effets secondaires de l'hypoestrogénie peuvent être corrigés par « l'add-back therapy »⁴. Ils sont recommandés en première intention (Accord professionnel).

- Durée du traitement :

Le traitement est instauré pour un minimum de 3 mois (Accord professionnel) ; il n'y a pas de consensus sur la durée de ce traitement. »

Ce paragraphe précise ensuite la durée maximale de traitement avec les analogues de la GnRH (6 mois ou 1 an en cas « d'add back therapy » associée)⁴, mais ne mentionne pas le danazol.

Dans la prise en charge de cette indication, le danazol n'est pas mentionné en traitement de seconde ou de troisième ligne en cas d'efficacité insuffisante des analogues de la GnRH, contrairement à d'autres traitements antigonadotropes (progestatifs et contraception orale) et au traitement chirurgical.

- Endométriose modérée : **le danazol n'est pas mentionné dans la prise en charge de cette indication, contrairement aux analogues de la GnRH, à la chirurgie, aux progestatifs et à la contraception orale.**

¹ Prise en charge de l'endométriose (2006) – CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – www.cngof.asso.fr

² The investigation and management of endometriosis – Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Green-top Guideline n°24 – October 2006

³ Afssaps « les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) » Recommandations de bonne pratique – décembre 2005

⁴ Hormonothérapie de substitution associée au traitement par analogue de la GnRH pour en limiter les effets indésirables dus à l'hypoestrogénie.

4.4.2 Oedèmes angioneurotiques^{5,6}

L'AOH se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants. La maladie peut se déclarer à tout âge mais plus souvent durant l'enfance et l'adolescence.

Les œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et donner un syndrome pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes parfois associé à une ascite et à une hypovolémie. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage de la C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité des vaisseaux sanguins accrue, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-INH.

Le traitement actuel repose sur le traitement de fond en prévention des crises, la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les corticoïdes sont inefficaces.

- le traitement de fond est un androgène (DANATROL),
- le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL, hors AMM) ; le traitement des crises sévères (laryngées) repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) ou sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR).

La prévention à court terme des AOH dans le cadre d'interventions chirurgicales mineures (notamment chirurgie dentaire ou chirurgie nécessitant une intubation) repose sur l'administration de :

- hautes doses de DANATROL (danazol) administrées 5 à 7 jours avant l'intervention,
- un C1-INH (CINRYZE, BERINERT) moins de 6 heures avant l'intervention.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de DANATROL (danazol) dans la prise en charge de cette indication n'a pas été modifiée, il s'agit d'un traitement de première intention en prévention des crises d'œdèmes angioneurotiques héréditaires.

⁵ Dr L. Bouillet « Anglo-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

⁶ Bowen et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010; 6:24

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 07/01/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Endométriose

- ▮ Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie des patientes.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est faible.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de recours.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DANATROL reste faible dans le « traitement de l'endométriose ».

5.1.2 Œdème angioneurotique

- ▮ L'œdème angioneurotique héréditaire est une maladie chronique invalidante. Elle peut induire une morbidité importante par l'atteinte digestive, responsable de douleurs importantes et de syndrome pseudo-occlusif ; elle peut mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation pharyngée.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité dans la prévention à court terme des AOH dans le cadre d'interventions chirurgicales mineures, notamment les C1-INH CINRYZE et BERINERT. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans la prévention à long terme des AOH.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DANATROL reste important dans le « traitement de l'œdème angioneurotique héréditaire ».

05.2 Recommandations de la Commission

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

▮ Taux de remboursement proposés : 65 %

▮ Conditionnements

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