

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juin 2019*danazol***DANATROL 200 mg, gélule**

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

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

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	G03XA01 (antigonadotrophines et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« • 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 »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19/07/1979 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03XA Antigonadotrophines et analogues G03XA01 danazol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 mars 2014, la Commission a considéré que le SMR de DANATROL était faible dans l'indication « endométriose » et important dans l'indication « œdème angioneurotique héréditaire ».

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR faible dans l'indication « endométriose » et important dans l'indication « œdème angioneurotique héréditaire ».

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

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) :

- Ajout du risque d'hyperplasie nodulaire focale hépatique dans les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables »,
- Contre-indication de l'administration concomitante de simvastatine et ajout de l'augmentation du risque de myopathie et de rhabdomyolyse lors de l'administration concomitante de danazol et de statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4 dans la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction, associations déconseillées »

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité DANATROL est estimé à 600.

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

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Endométriose^{1,2}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 mars 2014, la place de DANATROL dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. La recommandation HAS - CNGOF¹ et le guideline du NICE² ne mentionnent pas le danazol dans le traitement médical de l'endométriose.

Les traitements hormonaux recommandés en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse, sont la contraception par oestroprogestatifs et le système intra utérin au lévonorgestrel à 52 mg (Grade B).

Les traitements hormonaux recommandés en deuxième intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les GnRHa en association à une add-back thérapie et le dienogest (Grade C).

¹ Prise en charge de l'endométriose. HAS-CNGOF – Recommandation de bonne pratique. Décembre 2017

² Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. Septembre 2017.

4.4.2 Œdème angioneurotique héréditaire^{3,4}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 mars 2014, la place de DANATROL dans la stratégie thérapeutique a été précisée⁵.

► Traitement de fond à long terme :

En cas de crises graves ou fréquentes d'AOH, l'administration d'un traitement de fond est recommandée. Les indications d'un traitement de fond sont les suivantes : ≥ 1 crise grave par mois, gêne liée à la maladie > 5 jours par mois, antécédent d'AO laryngé, absence de traitement spécifique d'urgence à proximité.

Ce traitement diffère selon le sexe du patient. Chez la femme, sont envisageables : un macroprogestatif ou l'acide tranexamique (hors AMM). Le danazol n'est pas un traitement de choix chez la femme en raison de ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique et il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Chez le patient de sexe masculin, sont envisageables : l'acide tranexamique (hors AMM) ou le danazol. Le danazol n'est pas recommandé chez l'enfant.

Quel que soit le sexe du patient, le concentré de C1 inhibiteur (CINRYZE) à la dose de 1000 UI en I. V. lente deux fois par semaine a une place dans le traitement préventif à long terme.

► Traitement préventif à court terme :

L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises. En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Les mêmes restrictions d'utilisation que dans le traitement de fond à long terme s'appliquent pour le danazol. En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires, ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase (BERINERT ou CINRYZE) est recommandé.

► Recommandations du Centre national de référence pour l'angioedème (CREAK) en lien avec les tensions d'approvisionnement⁶

L'existence de tensions d'approvisionnement sur CINRYZE et BERINERT, à base d'inhibiteur de la C1 estérase humaine, a conduit le CREAK à réactualiser ses recommandations, pour définir la priorité des indications en fonction des populations (femmes enceintes, enfants) et selon les situations : traitement de la crise, traitement de fond et prophylaxie à court terme et préciser la conduite à tenir en cas de recours à des produits alternatifs aux inhibiteurs de la C1 estérase humaine⁶.

Recommandations en situation de pénurie			
	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie court terme
Femmes	Firazyr Ruconest	Macroprogestatif Acide tranexamique Danazol Ruconest	Beriner/Cinryze Danazol Ruconest possible
Femmes enceintes	Beriner/Cinryze	Acide tranexamique Beriner/Cinryze	Beriner/Cinryze
Enfants	Beriner/Cinryze Firazyr Ruconest possible	Acide tranexamique Danazol Cinryze/ Beriner	Beriner/Cinryze Danazol Ruconest possible
Hommes	Firazyr Ruconest	Acide tranexamique Danazol Ruconest	Beriner/Cinryze Danazol Ruconest possible

³ ANSM - recommandation du CREAK - 07/06/2018

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0bd1ba7afa97f4a69f63d01ae616411.pdf

⁴ HAS - Commission de la Transparence - Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. 25 juillet 2018.

⁵ HAS. Avis de la Commission de réévaluation. BERINERT. CINRYZE. 25/07/2018.

⁶ ANSM. Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Beriner) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information. 04/06/2018.

Les recommandations Centre national de référence pour l'angioœdème (CREAK) avant la pénurie étaient les suivantes.

Recommandations avant la pénurie			
	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie court terme
Femmes	Firazyr Berinert	Macroprogestatif Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol
Femmes enceintes	Berinert	Acide tranexamique Berinert	Berinert
Enfants	Berinert Firazyr à partir de 30 kg	Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol
Hommes	Firazyr Berinert	Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

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.
- ▀ DANATROL n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose.
 - ▀ Intérêt de santé publique :
 - Compte tenu de :
 - La gravité de l'endométriose,
 - Sa prévalence,
 - Le besoin médical couvert par l'existence d'alternatives thérapeutiques de 1^{ère} et 2^{ème} ligne et l'absence de mention du danazol dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose douloureuse (cf. paragraphe 4.4.1)
 - L'absence de donnée concernant l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins, DANATROL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments la Commission considère que le service médical rendu par DANATROL est insuffisant pour la prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « 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. »

5.1.2 Œdème angioneurotique héréditaire

► 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/effets indésirables est important,

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans la prévention à court et à long terme des crises d'AOH,

► DANATROL est un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention,

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité des crises d'œdème angioneurotique héréditaire,
- Sa prévalence estimée à 1/100 000⁷,
- Le besoin médical couvert par les concentrés d'inhibiteur de la C1 estérase administrés en I.V. Cependant il existe des risques de rupture d'approvisionnement avec des conséquences sur la morbi-mortalité de ces médicaments inhibiteurs de la C1 estérase
- L'absence de donnée concernant l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins, DANATROL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « 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. ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Œdème angioneurotique héréditaire ».

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

⁷ ORPHANET - angiœdème héréditaire - [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12136&Disease_Search_diseaseGroup=Oedeme-angioneurotique-hereditaire&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes de maladies=Angio-oedeme-hereditaire&title=Angio-oedème héréditaire&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12136&Disease_Search_diseaseGroup=Oedeme-angioneurotique-hereditaire&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes de maladies=Angio-oedeme-hereditaire&title=Angio-oedème héréditaire&search=Disease_Search_Simple)

Comparatif des RCP de DANATROL : **En jaune** : ajout ; **En jaune barré** : suppression (seuls les paragraphes modifiés figurent ci-dessous)

Version en vigueur lors du précédent renouvellement d'inscription (en date en 23/04/2013)	Version en vigueur (en date du 02/10/2017)	Commentaires
4. DONNEES CLINIQUES		
4.3 Contre-indications <ul style="list-style-type: none"> [.....] 	4.3 Contre-indications <ul style="list-style-type: none"> [.....] Administration concomitante de simvastatine (voir rubrique 4.5). 	Rectificatif du 02/10/2017
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [.....] Il faut être prudent lorsque le traitement doit être répété ou de longue durée (> 6 mois), du fait de l'absence de données de tolérance relatives à des traitements répétés dans le temps. Le danazol étant chimiquement proche des stéroïdes 17-alkylés, il faut tenir compte des risques hépatiques liés à l'exposition prolongée à ce produit : adénome hépatique, péliose hépatique et carcinome hépatique. L'arrêt de Danatrol s'impose dès l'apparition de complications tumorales hépatiques, même d'allure bénigne, en raison de leur évolution imprévisible. [.....]	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [.....] Il faut être prudent lorsque le traitement doit être répété ou de longue durée (> 6 mois), du fait de l'absence de données de tolérance relatives à des traitements répétés dans le temps. Le danazol étant chimiquement proche des stéroïdes 17- alkylés, il faut tenir compte des risques hépatiques liés à l'exposition prolongée à ce produit : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale hépatique, péliose hépatique et carcinome hépatique. L'arrêt de DANATROL s'impose dès l'apparition de complications tumorales hépatiques, même d'allure bénigne, en raison de leur évolution imprévisible. [.....]	Rectificatif du 20/09/2016
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Associations déconseillées <ul style="list-style-type: none"> [.....] Simvastatine : risque majoré de survenue de rhabdomyolyse. Si l'association s'avère nécessaire, ne pas dépasser la dose de 10 mg de simvastatine. Associations nécessitant des précautions d'emploi [.....]	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Associations déconseillées <ul style="list-style-type: none"> [.....] Statines : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté lors de l'administration concomitante de danazol et de statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4. L'administration concomitante de danazol et de simvastatine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi [.....]	Rectificatifs du 18/07/2015 et du 02/10/2017

<p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • [.....] <p>[.....]</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • [.....] <p>Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Peu fréquents</i> : ictère cholestatique. • <i>Rares</i> : adénomes hépatiques. • <i>Très rares</i> : tumeurs hépatiques malignes et pélioses hépatiques observées lors de traitements au long cours. • <i>Fréquence indéterminée</i> : atteinte hépatocellulaire, atteinte hépatique mixte, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire focale hépatique. <p>[.....]</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>	<p><i>Rectificatifs du 18/07/2015 et du 20/09/2016</i></p>
--	--	--