

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de DIANE 35

Acétate de cyprotérone 2 mg + éthinylestradiol 0.035 mg

26 février 2013

SOMMAIRE

Introduction	3
Utilisation de Diane 35 et de ses génériques en France	4
Diane en Europe	4
RCP européens de Diane 35	5
Indication thérapeutique de Diane 35 : efficacité anti-acnéique.....	9
Données d'efficacité de Diane 35 dans l'acné (revue Cochrane)	12
Données d'efficacité de Diane 35 dans l'acné (dossier BAYER)	15
Effet contraceptif de Diane 35.....	19
Analyse des décès	21
Analyse du risque thromboembolique.....	22
1/ Données de la littérature (COC + Diane / Danemark /1995-2009).....	22
2/ Données françaises issues de la base nationale de pharmacovigilance (Diane + génériques / France / depuis 1987).....	25
3/ Données françaises issues des PSUR 2008-2012 sur le risque thromboembolique (Diane + Minerva + Androcur + Femilar / Monde / 2008-2012)	29
Rapport bénéfice/risque	33

Introduction

Diane 35 a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en juillet 1987 dans le « Traitement de l'acné chez la femme: l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. »¹

De part sa composition associant un anti-androgène (2 mg d'acétate de cyprotérone) et un estrogène (35 µg d'éthinylestradiol) Diane 35 possède les propriétés des deux substances actives :

- l'effet spécifique anti-androgénique de l'acétate de cyprotérone, par inhibition compétitive de la liaison de la 5- α dihydrotestostérone au récepteur cytosolique des cellules cibles, qui freine la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil. Dérivé de la 17- α - hydroxyprogestérone, il a une action progestative. Son action antigonadotrope est additive de celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action œstrogénique mais un effet anti-œstrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.
- l'effet trophique sur l'endomètre et l'action antigonadotrope de l'éthinylestradiol. »

En France, les premiers génériques de Diane 35 ont été commercialisés en 2003.

Les mises en garde concernant le risque thrombo-embolique veineux et artériel ont été introduites dans le RCP dès octobre 1997 et actualisées selon le schéma commun des oestroprogestatifs en 1998 et 2011.

Dans le cadre d'une réévaluation systématique du bénéfice/risque des médicaments autorisés avant 2005, l'ANSM a demandé en juillet 2011, aux laboratoires Bayer :

- d'une part de clarifier le positionnement de Diane 35 au vu de leur utilisation réelle et de soumettre des données concernant leur efficacité contraceptive, afin de régulariser un usage hors-AMM identifié ;
- d'autre part d'adresser une synthèse référencée des données d'efficacité et de sécurité de ces spécialités en vue d'une réévaluation de leur balance bénéfice/risque dans l'indication actuelle contre l'acné.

En décembre 2011, les laboratoires Bayer ont fourni à l'ANSM, un dossier reprenant les données d'efficacité anti-acnéique et anti-ovulatoire de Diane 35, ainsi que des données de sécurité d'emploi du produit. .

Au terme de cette réévaluation, l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques est défavorable dans l'acné et suspend l'AMM française.

¹ Une AMM avait été octroyée le 10 juin 1981 pour Diane(50), dosée à 50 µg en éthinylestradiol et 2 mg en acétate de cyprotérone, dans l'hyperandrogénie. Cette AMM a été abrogée le 24 avril 2001 pour défaut de renouvellement. Cette spécialité a été commercialisée en France de 1982 à 1987.

Utilisation de Diane 35 et de ses génériques en France

- **Répartition des ventes**

En France, il est estimé que Diane 35 (+ génériques) représente 6% des ventes de l'ensemble des COC + Diane 35.

Actuellement les génériques de Diane 35 représentent 70 à 80 % des ventes de Diane 35 (+ génériques). Le générique le plus vendu est Minerva (générique de BAYER), Diane 35 arrive en seconde position. Il en ressort globalement que BAYER détient, à ce jour, près de 45% du marché exprimé en nombre de plaquettes.

- **Répartition des prescripteurs**

Les données de vente par spécialité médicale se répartissent de la façon suivante (IMS-Xponent – secteur libéral) :

- Généralistes : 60%
- Gynécologues : 37%
- Dermatologues : 3%

Le motif de prescription en fonction de la spécialité médicale (IMS-EPPM²) est présenté au tableau suivant :

	Acné	Contraception
Dermatologues	94%	-
Généralistes	7%	89%
Gynécologues	5%	77%

La majorité des prescriptions de Diane 35 (et ses génériques) est donc issue des médecins généralistes et des gynécologues dans l'indication "contraception".

Diane en Europe

Diane 35 est autorisée dans 135 pays et commercialisée dans 116 pays. La majorité des pays concernés ont l'indication « acné » ou « androgen dependent disease » mais certains d'entre eux ont l'indication « contraception orale » associée (Irlande notamment).

On observe en Europe que Diane :

- est réservé aux acnés sévères en Autriche, Belgique, Hongrie, Irlande, Royaume Uni ;
- a l'indication pleine et entière « contraception chez les femmes ayant une acné sévère » en Grèce, Finlande, Irlande, Lettonie, Portugal, Royaume Uni.

² Etude permanente de prescriptions médicales

RCP européens de Diane 35

Member state	4.1 Therapeutic Indications	4.2 Posology and method of administration
<p>AT</p> <p>Cypro-ethinyl acis</p> <p>2 mg/0.035 mg film-coated tablets</p>	<p>Signs of androgenisation in women requiring hormonal treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne, severe forms when accompanied by inflammation or nodular formation (papulopustular acne, nodulocystic acne) or if there is a risk of cicatrisation and hence topical treatment alone is unlikely to be successful. The hormonal treatment should be weighed up against systemic antibiotic therapy. - Milder forms of hirsutism. - Androgenetic alopecia. <p><i>Note:</i></p> <p>Although Cyproethinyl acis also has a contraceptive effect, it should not be used solely for contraception; it should be used only in women who require treatment for the above-mentioned androgen-dependent symptoms (see also: section 4.3 "Contraindications", section 4.8 "Undesirable effects". For duration of treatment, see: section 4.2 "Posology and method of administration").</p> <p>Complete resolution of acne can be expected in almost all cases, often as early as within a few months. However, in particularly difficult cases, a prolonged course of treatment may be required before complete success is achieved. It is recommended that treatment be discontinued 3 to 4 cycles after complete resolution of symptoms; Cyproethinyl acis should not be continued solely for contraception purposes. If androgen-dependent symptoms recur, treatment with cyproethinyl acis can be re-administered.</p>	<p>Cyproethinyl acis suppresses ovulation and thus has a contraceptive effect. Patients using Cyproethinyl acis should therefore not use an additional hormonal contraceptive, as this will lead to a hormone overdose and is not required for effective contraceptive protection. For this same reason, women wishing to conceive should not use Cyproethinyl acis. Cyproethinyl acis must be taken regularly to achieve a sufficient therapeutic effect and an effective contraceptive action.(...)</p> <p><i>Duration of treatment</i></p> <p>The duration of treatment depends on the severity of the signs of androgenisation and their response to therapy. In general, therapy over several months is required. Acne and seborrhoea generally require a shorter course of treatment than hirsutism and alopecia. It is recommended that treatment be terminated 3 to 4 cycles after complete resolution of symptoms.</p> <p>The therapeutic approach should be reviewed if the therapeutic response is absent or insufficient in cases of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - severe acne or seborrhoea after at least 6 months of therapy or - alopecia and hirsutism after at least 12 months of therapy. <p>Upon resolution of the signs of androgenisation, a switch to a low-dose oral contraceptive should be made for any woman still wanting contraceptive protection. If androgenetic symptoms recur, treatment with Cyproethinyl acis can be resumed</p>
<p>BE</p> <p>Diane-35,2mg/0.035mg comprimés enrobés</p>	<p>For the treatment of severe acne, refractory to prolonged oral antibiotic therapy; moderately severe hirsutism. It should not be used solely for contraception.</p>	<p>Diane-35 should be taken regularly to observe its therapeutic efficacy and its contraceptive protection. Previously used hormonal contraceptive should be discontinued. The posology of Diane-35 is similar to the usual posology of combined oral contraceptives. The same recommendations of administration should apply. Combined oral contraceptives are associated with a failure rate of about 1% per year when properly used. The irregular administration of Diane-35 may lead to breakthrough bleeding and can affect its therapeutic and contraceptive efficacy.</p>
<p>BG</p>	<p>Treatment of androgen disease in women such as acne, especially severe forms accompanied by accompanied by seborrhea or by inflammation or formation of nodules androgenic alopecia and mild hirsutism. Diane 35 also provides an oral contraceptive effect in patient with above mentioned conditions."</p>	<p>Unknown</p>
<p>CZ</p>	<p>Treatment of androgen dependent illnesses (such as acne, hirsutism and alopecia).The SmPC also states that the products should not be used as a contraceptive in case that</p>	<p>Unknown</p>

	a woman does not suffer from hyperandrogenism and above mentioned illnesses.	
EE	Contraception for women with androgen origin acne, seborrhea or mild hirsutism.	Unknown
FR DIANE 35 microgramm es, comprimé enrobé	Treatment of acne in women: the efficacy is moderate and only observed after several months of treatment.	<ul style="list-style-type: none"> • DIANE 35 microgram coated tablets, initial therapy should be started as follows: 1st cycle: one tablet daily for 21 days starting on the first day of the cycle. Subsequent cycles: after 7 tablet-free days, take the next pack for 21 days. Treatment should be continued for several months, the first signs of clinical improvement appear after 3 or 4 months, sometimes longer. • DIANE 35 micrograms, coated tablet: When changing from an oral estroprogestative contraceptive, should be started as follows: Take the 1st tablet preferably on the day after taking the last active tablet of the oral estroprogestative contraceptive, or no later than the day following the usual tablet-off, or the day after taking the last placebo tablet of oral estroprogestative contraceptive. <p><u>If you miss one or more pills:</u></p> <p>When the anti-ovulation effect sought, one missed tablet exposes to a risk of pregnancy. If a tablet has been missed within 12 hours of the usual time, a single tablet should be taken as soon as possible and the treatment should be continued as usual.</p> <p>If a tablet has been missed for more than 12 hours of the usual time, the anti-ovulation effect is no longer maintained. Immediately take the last missed tablet and continue the treatment until the end of the pack simultaneously using a mechanical method of contraception (condoms, spermicides, ...) until the resumption of the next pack, including during bleedings.</p> <p><u>In case of gastro-intestinal disorders:</u></p> <p>In case of severe gastro-intestinal disorders, absorption of a tablet may not be complete, when the anti-ovulation effect is sought, additional contraceptive measures should be taken. If vomiting occurs within 3-4 hours after taking a tablet, the same instructions as given for missed tablets should apply (see above).</p>
FI	Contraception for women with androgen origin acne, seborrhea or mild hirsutism.	Unknown
HU	Women with severe acne that do not respond to long-term treatment with oral antibiotics and also indicated in moderately severe hirsutism. It is not authorised as a contraceptive.	Unknown

<p>IE</p> <p>Dianette 2mg/35 microgram coated tablets</p>	<p>For use in the management of severe acne vulgaris, especially those forms which are accompanied by seborrhoea or by inflammation or formation of nodes (acne papulopustulosa, acne nodulocystica) in women.</p> <p>Oral contraception for the woman suffering from the above.</p> <p>Although Dianette also acts as an oral contraceptive, it should not be used in women solely for contraception, but should be reserved for those women requiring treatment for the androgen-dependent acne described.</p>	<p>How to take Dianette Dianette is to be taken regularly in order to achieve the therapeutic efficacy and the required contraceptive protection. Combined oral contraceptives when taken correctly have a failure rate of approximately 1% per year. (...) Length of use The length of use depends on the severity of the clinical picture. Complete remission of acne is expected within a few months of commencing treatment, but in particularly severe cases treatment for longer may be necessary before the full benefit is seen. It is recommended that treatment be withdrawn 3 to 4 cycles after the acne has satisfactorily resolved and that Dianette is not continued solely to provide oral contraception. Repeat courses of Dianette may be given if the androgen-dependent acne recurs. In this case, an early restart of Dianette should be considered.</p>
<p>IT</p>	<p>Treatment of androgen-dependent skin disorders in women, such as acne of all kinds, with a significant presence of sebum on the skin (seborrhea) and accompanied by inflammatory and nodular manifestations; androgen-dependent hair loss; modest forms of abnormal hair growth on the face and body. Although Diane also acts as an oral contraceptive, it should not be prescribed for contraception should be reserved for those women requiring treatment for the androgen-dependent conditions described above.</p>	<p>Unknown</p>
<p>LV</p>	<p>For treatment of androgen dependent diseases (acne, hirsutism and alopecia) and contraception for women with androgen dependent disease.</p>	<p>Unknown</p>
<p>NL</p>	<p>For treatment of acne, seborrhe or mild hirsutism." Although Diane-35 also works as contraceptive, it should not solely be used as contraceptive treatment but should be reserved for women in need of treatment of androgen dependent disorders specified above".</p>	<p>Unknown</p>
<p>NO</p>	<p>For the treatment of androgen induced acne, severe seborrhea or mild hirsutism. Should only be used by women in need of treatment for acne etc. It is not recommended as a contraception on its own.</p>	<p>Unknown</p>
<p>PT</p>	<p>Treatment of androgen-dependent diseases in women, such as acne, specially pronounced forms with seborrhoea, inflammation or lumps, androgenic alopecia, mild forms of hirsutism. Also authorised for contraception in women suffering from these conditions. It should not be used as contraceptive out of the indications described above.</p>	<p>Unknown</p>

SE	<p>In Sweden, Diane is approved only for “treatment of protracted and refractory moderate to severe acne and seborrhoea in women as far as hormonal treatment is considered necessary”. This preparation can only be used up to 3-4 months after the acne complaints have disappeared. It is not approved as a combined oral contraceptive, and in the SmPC it is clearly stated that Diane should not be used as a contraception method.</p>	Unknown
SI	<p>Medical conditions, dependent on androgen hormones, such as severe acne, and disorders that are accompanied by seborrhoea or even inflammatory changes of the skin with papules and pustules, androgenic alopecia and mild hirsutism. Although tablets also act as oral contraception, they should not be used solely for that purpose. They are intended for use in women who need treatment for listed androgen-dependent skin diseases.</p>	Unknown
SK	<p>Treatment of androgendependent diseases in women, like acne and forms with seborrhea, inflammation or nodular forms, androgenic alopecia and light forms of hirsutism. It should not be used in women solely for contraception, but should be reserved for those women requiring treatment for the androgen-dependent conditions described.</p>	Unknown
<p>UK Co-cyprindiol 200/35 tablets</p>	<p>Co-cyprindiol is recommended for use in women only for the treatment of (a) severe acne, refractory to prolonged oral antibiotic therapy ; (b) moderately severe hirsutism.</p> <p>Although co-cyprindiol also acts as an oral contraceptive, it should not be used in women solely for contraception, but should be reserved for those women requiring treatment for androgen-dependent skin conditions described.</p> <p>Complete remission of acne is to be expected in nearly all cases, often within a few months but in particularly severe cases treatment for longer may be necessary before the full benefit is seen. It is recommended that treatment be withdrawn 3 to 4 cycles after the indicated condition(s) has/have completely resolved and that co-cyprindiol is not continued solely to provide oral contraception. Repeat courses of co-cyprindiol may be given if the androgen-dependent condition(s) recur.</p>	<p>Co-cyprindiol inhibits ovulation and thereby prevents conception. Patients who are using co-cyprindiol should not therefore use an additional hormone contraceptive as this will expose the patient to an excessive dose of hormones and is not necessary for effective contraception.</p>

Indication thérapeutique de Diane 35 : efficacité anti-acnéique

L'analyse de l'effet anti-acnéique de Diane 35 repose sur une revue de la littérature.

- **Analyse de la littérature**

Une revue Cochrane réalisée en janvier 2012 a évalué l'efficacité des contraceptifs oraux combinés (COC) dans le traitement de l'acné³. Cette revue identifie 7 études ayant testé l'association acétate de cyprotérone (CPA) à 2 mg avec 35 µg d'éthinylestradiol (EE), dont 4 randomisées en double-aveugle.

1. Palombo-Kinne-2009

Etude randomisée, multicentrique, en double-aveugle versus COC de 4^{ème} génération versus placebo,

La meilleure démonstration de l'effet anti-acnéique de Diane 35 sélectionnée dans cette revue Cochrane repose sur une étude randomisée en double-aveugle versus un COC de 4^{ème} génération (EE/diénogest) versus placebo⁴ :

- N = 1338 femmes de 16 à 45 ans sur 6 cycles
- critère principal : nombre de lésions acnéiques inflammatoires (+/- écart-type)
- résultats :

Diane 35 :	-64.6 +/-31.2%,
EE/diénogest (DNG) :	-65.6 +/-29.9%
Placebo :	-49.4 +/-41.0%.

La conclusion de cette étude est que Diane 35 est non inférieure à ce COC de 4^{ème} génération EE/DNG et supérieure au placebo. Un important effet placebo est observé dans cette étude.

2. Carlborg-1986

Etude randomisée, multicentrique, en double-aveugle comparant Diane 35 à Diane 50 versus COC de 2^{ème} génération

- N = 133 femmes de plus de 15 ans, traitées sur 6 cycles,
- critère principal : nombre total de lésions acnéiques
- résultats : pas de différence significative entre les 2 bras sur le nombre total de lésions (EE 50µg + CPA 2mg vs EE 35µg + CPA 2mg),
- supériorité des bras EE/CPA sur le bras EE 30µg / lévonorgestrel 150µg

Après 4 mois de traitement, les patientes sous Diane 35 et Diane 50 présentent une réduction plus importante du nombre de lésions acnéiques comparé au COC de 2^{ème} génération. Diane 35 semble induire moins d'effets indésirables oestrogéniques que Diane 50 avec une efficacité comparable.

3. J&J-2005

Etude randomisée en double-aveugle versus Tricilest/Triafémi (COC de 3^{ème} génération)

- N = 48 femmes de 15 à 49 ans avec une acné modérée, traitées sur une période de 3 mois,
- critère principal : nombre total de lésions acnéiques
- résultats : pas de différence significative entre les 2 bras sur le nombre de total de lésions (norgestimate 180-215-250µg + EE 35µg vs CPA 2mg + EE 35µg).

Dans cette étude portant sur un faible effectif de patientes, aucune différence significative n'a été observée après 3 cycles de traitement, ni sur le nombre total de lésions ni sur le nombre d'interruptions de traitement dues à un effet indésirable.

4. Aydinlik-1986

Etude randomisée, multicentrique, en double-aveugle comparant Diane 35 à Diane 50

- N = 425 femmes avec une acné légère à modérée, traitées sur 9 cycles,
- critère principal : cicatrisation ou amélioration de l'acné par rapport à l'état initial

³ Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Combined oral contraceptive pills for treatment of acne, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7

⁴ Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. Contraception 2009; Vol. 79, issue 4:282-9.

- pas de différence significative entre les 2 bras sur le nombre de total de lésions (EE 50µg + CPA 2mg vs EE 35µg + CPA 2mg).

5. Vartiainen-2001

Etude ouverte, randomisée, multicentrique versus un COC de 3^{ème} génération

- N = 172 femmes âgées de 16 à 35 ans, traitées sur 6 cycles par desogestrel 25µg + EE 40µg pendant 7 jours suivi de desogestrel 125µg + EE 30µg pendant 15 jours avec une période de 6 jours sans traitement vs EE 35µg + CPA 2mg
- critère principal : nombre total de lésions acnéiques
- résultats (réduction du nombre de comédons, papules et pustules au cycle 6) :

Diane 35 :	-24%, -36% et -17% respectivement,
EE/DSG :	-37%, -38% et 19% respectivement.

Il n'est pas observé de différence significative entre les 2 bras sur le nombre de total de lésions. Dans les 2 bras, chez la majorité des patientes présentant une acné sévère, le degré de sévérité a été abaissé.

6. Dieben-1994

Etude ouverte, randomisée, multicentrique versus un COC de 3^{ème} génération

- N = 183 femmes âgées de 18 à 35 ans avec au moins 5 lésions acnéiques sur le visage, traitées sur 4 cycles par desogestrel 25µg + EE 40µg et DSG 125µg + EE 30µg vs EE 35µg + CPA 2mg,
- critère principal : nombre total de lésions acnéiques
- résultats : réduction du nombre de lésions et du degré de sévérité dans les 2 bras

Il n'est pas observé de différence significative entre les 2 bras sur la base d'une l'évaluation clinique et photographique.

7. Fugere-1988

Etude ouverte, randomisée, sur 2 centres, comparant Diane 35 à Diane 50

- N = 62 femmes âgées de 17 à 35 ans avec une acné modérée à grave, traitées sur 12 cycles,
- critère principal : nombre total de lésions acnéiques
- résultats : pas de différence significative entre les 2 bras sur le nombre de total de lésions (EE 50µg + CPA 2mg vs EE 35µg + CPA 2mg).

Les 2 dosages de Diane améliorent l'acné même chez les femmes qui sont réfractaires à d'autres traitements de l'acné. Il n'y a pas d'avantage démontré à utiliser une dose supérieure en éthinyloestradiol pour l'acné qui nécessite un traitement à long-terme.

Les conclusions de la revue Cochrane sont que l'efficacité de Diane 35 dans le traitement de l'acné est comparable à celui des COC contenant un autre progestatif : lévonorgestrel (COC de 1^{ère} génération), désogestrel (COC de 2^{ème} génération), norgestimate (COC de 3^{ème} génération) ou diénogest (COC de 4^{ème} génération). La dose de 50µg d'éthinyloestradiol associée à 2 mg de cyprotérone (Diane 50) ne montre pas une efficacité anti-acnéique supérieure comparée à celle de la dose de 35µg de Diane 35.

Par ailleurs, il est à noter que dans sa réponse de décembre 2011 le laboratoire Bayer a versé d'autres études non retenues par la revue Cochrane. Ces études sont considérées comme supportives et sont détaillées dans les tableaux ci-après.

- **Place de Diane 35 dans la prise en charge médicamenteuse de l'acné**

Dans les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps sur le traitement de l'acné (2007), l'hormonothérapie est placée dans le cadre du traitement d'entretien de l'acné. Celui-ci repose en premier lieu sur les rétinoïdes locaux (adapalène). Chez la femme souhaitant une contraception, une hormonothérapie non androgénique est recommandée. Il est précisé qu'une seule association contraceptive a l'AMM en France dans l'acné « contraception de la femme acnéique » : l'association

triphasique éthinylestradiol (35 µg) et norgestimate (180-215-250 mg)⁵ ([lien avec la RBP « Traitement de l'acné par voie locale et générale »](#)).

Concernant Diane 35, il est écrit :

« L'association 35 µg d'éthinyl-estradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone⁶ a l'AMM « Traitement de l'acné chez la femme ». L'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. Cette association n'a pas en France l'AMM « contraception » car son effet inhibiteur de l'ovulation, largement admis, n'a pas été validé par le calcul de l'indice de Pearl⁷ dans le cadre d'une demande d'AMM. Elle ne doit donc pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale. »

⁵ 35 µg d'éthinyl-estradiol et 180-215-250 mg de norgestimate : Triafémi®, Tricilest®.

⁶ 35 µg d'éthinyl-estradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone : Diane 35®, Evépar®, Holgyeme®.

⁷ L'indice de Pearl est le rapport du nombre de grossesses sur le nombre total de cycles observés pour l'ensemble des femmes étudiées pour un an.

Données d'efficacité de Diane 35 dans l'acné (revue Cochrane)

References common to Cochrane review and Bayer's submission	Type of Study	Study Medication	Study Population	Observation	Clinical Parameters	Results
<p>Palombo-Kinne (2009) Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. <i>Contraception</i> 2009; Vol. 79, issue 4:282–9.</p>	<p>Multicenter trial conducted Mar 2004 to May 2005 (65 centers in Czech Republic, Poland, Russian Federation, Slovakia, and Ukraine) Double-blind, three-arm trial; Random assignment 2:2:1</p>	<p>0.030 mg ethinylestradiol +2 mg dienogest with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol +2 mg cyproterone acetate</p>	<p>N=1338 women, 16 to 45 years old, with mild to moderate facial papulopustular acne</p>	<p>Treatment duration: 6 cycles</p>	<p>Primary: percentage change in inflammatory lesion count (sum of papules, pustules and nodules); percentage change in total lesion count (sum of open and closed comedones, papules, pustules and nodules); and percentage of patients with improvement of facial acne (6-point scale) Secondary: Investigator Static Global Assessment at each visit [six-point scale from normal to highly inflammatory]; absolute changes in facial lesion count over time; patient's self-assessment at end of therapy.</p>	<p>All primary analyses proved that EE/DNG was superior to placebo and non-inferior to EE/CPA (p<.05). For inflammatory lesions, the reduction (+/-SD) rates were -65.6+/-29.9% for EE/DNG, -64.6+/-31.2% for EE/CPA and -49.4+/-41.0% for placebo. For total lesions, the reduction rates were -54.7+/-26.3% for EE/DNG, -53.6+/-27.5% for EE/CPA and -39.4+/-33.6% for placebo. The percentages of patients with improvement of facial acne were 91.9% for EE/DNG, 90.2% for EE/CPA and 76.2% for placebo.</p> <p>EE/DNG was superior to placebo, in spite of the prominent placebo effects, and as effective as EE/CPA in the treatment of mild to moderate acne, thus proving a valid option for the treatment of acne in women seeking oral contraception. No information on who was blinded, no information on how randomization schedule was generated.</p>
<p>Carlborg L (1986) Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne <i>Acta Obstet Gynecol Scand Suppl</i> 134</p>	<p>Multicenter comparative trial in Sweden. Clinicians and</p>	<p>DIANE 35 vs DIANE (50)¹ vs Microgynon²</p>	<p>N=133 women over 15 years of age with at least 8 lesions</p>	<p>4-week washout period for acne treatments.</p>	<p>Acne lesion counts. Gynecologist, dermatologist and participant assessment of acne ("good," "moderate"</p>	<p>Significantly better reduction of acne lesions after 6 months with DIANE 35 and DIANE (50) than with</p>

(1986) 29-32	participants were blinded .		on the face	6 treatment cycles 6 months	or "poor")	Microgynon (75 vs 26%).
J&J 2005 Johnson, Johnson Taiwan Ltd. Comparison of efficacy and safety of norgestimate-ethinyl estradiol and cyproterone acetate-ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00752635 (accessed 25 Aug 2011).	Randomized controlled trial conducted in Taiwan from Sep 2004 to Sep 2005 No information on randomization method. Double-blind (did not specify who was blinded)	norgestimate 180-215-250 µg plus ethinyl estradiol 35 µg vs cyproterone acetate 2 mg plus EE 35 µg	N=48 women: 15 to 49 years. with moderate acne vulgaris (grade II or III), 6 to 100 comedones (non-inflammatory lesions), 10 to 50 inflammatory lesions (papules or pustules), fewer than 5 nodules	3-month treatment phase	Primary: change in total lesion count from baseline to latest available evaluation. Secondary: change in inflammatory lesion count, change in individual lesion count, percentage of participants showing improvement on investigator's global assessment, participant's end-of-therapy self-assessment	The study groups were not significantly different regarding treatment effect for these counts
Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. (1986) Reduced estrogen ovulation inhibitor in acne therapy Double-blind study comparing Diane-35 to Diane [Ostrogenreduzierter ovulationshemmer zur aknetherapie.]. <i>Fortschritte derMedizin</i> 1986;104:547-50.	Multicenter observational trial in 8 European countries. Double blind but no mention of who was blinded.	CPA 2 mg +EE 35 µg vs CPA 2 mg + EE 50 µg	N=425 women of reproductive age with mild to moderate acne and seborrhea.	9 treatment cycles	Healing or improvement of acne cases from baseline	No abstract available but analysed in Cochrane : the two groups were not significantly different in acne outcomes and discontinuation rates: 59.17% (Diane 35) vs 55.55% (Diane 50) women with healed or improved facial acne lesions at cycle 9
Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJH (2001) Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate <i>Eur J Contracept Reprod Health Care</i> 6 (2001) 46-53	open, randomized	CPA 2 mg + EE 35 µg vs Gracial ⁴	N=172 88 vs 84 women with mild to severe acne	6 cycles	Number of acne lesions: comedos, papules, pustules, nodules, subjective and objective scores.	Number of lesions decreased significantly in both groups without significant differences between the groups.
Dieben T, Vromans L, Theeuwes A, Coelingh Bennink HJT (1994) The effects of CTR-24, a biphasic oral	Multicenter trial in 4 European countries.	DIANE 35 vs biphasic desogestrel-EE	N=183 women aged 18 to 35 years with at	Washout period of 2 months for	Acne lesion counts. Photograph assessment using modified Burke and	Number and severity of lesions was reduced significantly in both groups

<p>contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne Contraception 50 (1994) 373-382</p>	<p>Open trial except that photograph assessor was blinded.</p>	<p>combination⁴</p>	<p>least 5 facial acne lesions.</p>	<p>hormonal contraceptives and 4 weeks for anti-acne medication. 4 treatment cycles.</p>	<p>Cunliffe grades ("Grade 0" no comedos, papules, pustules or nodules; "Grade 1" comedos only; "Grade 2" papules, no nodules, no pustules; "Grade 3" pustules, no nodules; "Grade 4" nodules)</p>	<p>without differences between the groups.</p>
<p>Fugere P, Percival-Smith RKL, Chir B, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D (1990) Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose response study of the estrogen component Contraception 42,2 (1990) 225-234</p>	<p>Double blind randomized</p>	<p>DIANE 35 vs DIANE (50)¹</p>	<p>N=62 37 vs 25 women with moderate to severe acne</p>	<p>12 cycles</p>	<p>Different types of acne assessed using the Cook's method</p>	<p>Significant improvement of all types of acne in both groups</p>

Données d'efficacité de Diane 35 dans l'acné (dossier BAYER)

Other references submitted by Bayer	Type of Study	Study Medication	Study Population	Observation	Clinical Parameters	Results
<p>Clinical Study Report No A28501 (2006) Multicenter, double-blind, double-dummy, randomized parallel group study to evaluate the safety and efficacy of 0.030mg ethinylestradiol/2mg dienogest for 6 treatment cycles in female patients with papulopustular acne in comparison to 0.035mg ethinylestradiol/2mg cyproterone acetate and placebo</p> <p>Id Palombo-Kinne (2009)</p>	multicenter, double blind, randomized	DIANE 35 vs Valette ¹⁰ vs placebo	N=1308 537 vs 525 vs 246 women with mild to moderate acne	6 cycles	number of acne lesions	Significant reduction in the total numbers of lesions in both groups under active treatment without major differences between the groups, both combinations were significantly more effective than placebo.
<p>Clinical Study Report No A18566 (2004) Multicenter, double-blind, randomized parallel group study on efficacy of 0.035 mg ethinylestradiol/ 2mg cyproterone acetate and of 0.035 mg ethinylestradiol/ 2mg cyproterone acetate in combination with 10 mg cyproterone acetate in comparison to triphasic ethinylestradiol/ norgestimate over 6 cycles in women with acne papulopustulosa</p>	multicenter, double blind, randomized	DIANE 35 vs DIANE 35 plus 10mg CPA vs Pramino ⁹	N=1004 335 vs 337 vs 332 women with moderate to severe acne	6 cycles	number of acne lesions	Significant reduction in the total numbers of lesions in all groups without major differences between the groups.
<p>Van Vloten WA, Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger CG, Heithecker R (2003) The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea Cutis 69 (2003) 1-14</p>	Double blind, randomized	DIANE 35 vs Yasmin ⁸	N=125 43 and 82 women with mild to moderate acne	9 cycles	number of acne lesions	Median total lesion count was reduced by 59% in the DIANE 35 group and by 63% in the Yasmin group, both medications reduced also sebum production and undesired hair growth.
<p>Aydinlik S, Kaufmann J, Lachnit-Fixson U, Lehnert J (1990) Long-term therapy of signs of androgenization with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination Clinical Trials Journal 27,6 (1990) 392-402</p>	multicenter observational	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=1161 women with mild to moderate acne, seborrhea, mild hirsutism	36 cycles	Documentation of symptoms according to severity and localization pregnancy rate	Success rates after 12 cycles: 91% facial acne 88% chest acne 90% back acne 2 pregnancies in 21.196 cycles.
<p>Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ (1985) Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone</p>	randomized double blind	DIANE 35 vs tetracycline (500mg)	N=92 women with acne	6 months	sebum excretion rate	68% improvement in acne score in tetracycline group; 82% in DIANE 35

acetate, and combined treatment Brit Med J 291 (1985) 1231-1235						group
Cavalli G, Fedele D, Zamberletti M, Marchini M, Vercellini P (1986) Clinical effects of a new monophasic oral contraceptive with antiandrogenic activity (SHB 209 AE) in 458 treatment cycles 1st Int Congress on Gynecological Endocrinology, Madonna di Campiglio 1986, Casterton Hall Parthenon 1986	open, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=35 women with acne, seborrhea and hirsutism of varying degree	15 months	Clinical assessment	Success rates after 3, 6 and 12 months: - acne 37, 64, 71% - seborrhea 10, 18, 33% - hirsutism 0, 5, 22%
Kaiser E (1986) Klinische Erfahrungen mit Diane-35, dem zur Zeit niedrigst dosierten antiandrogen wirkenden Ovulationshemmer, bei leichten bis mittelstarken Androgenisierungserscheinungen der Frau Geburtsh Frauenheilk 46 (1986) 681-782	open, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=144 women with moderate acne and seborrhea	12 months	Clinical assessment	Success rates after 6, 9 and 12 months: - facial acne 47, 68, 96% - décolleté 53, 73, 86% - back 49, 66, 89% - seborrhea hair 47, 58, 76% - seborrhea skin 55, 77, 82%.
DeCecco L, Capitano GL, Bertolini S, Croce S, Centonze A (1987) Clinical and metabolic effects of a new estrogen-antiandrogen low dose combination New Developments in Biosciences 3, Berlin, New York, Walter de Gruyter 1987, p167-173	open, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=24 women with mild to moderate acne, seborrhea, hirsutism	6 cycles	Clinical assessment: unchanged, slightly improved, considerably improved	Definitely satisfactory therapeutic effect
Törek L, Gimes R, Aydinlik S (1990) Rezidivhäufigkeit von Akne und Seborrhoe nach der Behandlung mit einem antiandrogenen Kombinationspräparat Dt Derm 38,2 (1990) 166-172	open, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=108 women with mild to severe acne and seborrhea	max 12 cycles	Clinical assessment of severity pregnancy rate	Success rates after 3, 6 and 12 cycles: - facial acne 19, 87, 97% - décolleté 20, 75, 97% - back 27, 84, 100% - seborrhea hair 53, 82, 94% - seborrhea skin 64, 97, 99% No pregnancy occurred in 1.184 cycles.
Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, Lumme R, Männikkö H, Aydinlik S (1990) Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms	open, randomized	DIANE 35 vs Marvelon ³	N=162 83 vs 79 women with mild to severe	9 months	Clinical assessment: Symptoms not present, mild or	Therapeutic success after 9 cycles was significantly better in the DIANE 35 group:

Acta Obstet Gynecol Scand 69 (1990) 61-65			acne, seborrhea, hirsutism		severe pregnancy rate	facial acne 81 vs 63% décolleté 86 vs 78% back 83 vs 82, % No pregnancy occurred in 658 DIANE 35 cycles.
Vegetti W, Testa G, Maggioni P, Motta T, Falsetti L, Crosignani PG (1996) An open randomized comparative study of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate with and without the GnRH analogue Goserelin in the long-term treatment of hirsutism Gynecol Obstet Invest 41 (1996) 260-268	multicenter, randomized	DIANE 35 vs DIANE 35 plus Goserelin ⁵	N=50 26 vs 24 women with hirsutism and acne	12 cycles plus 6 cycles follow up	Subjective and objective evaluation of hair growth, mean hair diameter, visual assessment of acne	At least partial success in 95% of all patients with no significant differences between groups, decrease of hair diameter in the DIANE 35 group -14.5%; in the Goserelin group - 20% all but one women with acne responded to the treatment in both groups.
Falsetti L, Ramazzotto F, Rosina B (1997) Efficacy of combined ethinylestradiol (0.035mg) and cyproterone acetate (2mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome J Obstet Gynaecol 17,6 (1997) 565-568	open, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=82 women with polycystic ovary syndrom, acne and hirsutism	48 cycles	number of acne lesions, assessment of hirsutism by Ferryman- Gallwey score	Acne resolved in all women within 24 cycles, mild and moderate hirsutism resolved within 48 cycles, severe hirsutism changed to mild or moderate in most of the cases.
Gollnick H, Albring M, Brill K (1998) The efficacy of oral cyproterone acetate in combination with ethinyloestradiol in acne tarda of the facial type J Derm Treatm 9 (1998) 71-79	open, multicenter, uncontrolled	CPA 2 mg + EE 35 µg	N=890 women with grade I-IV facial acne according to Plewig and Kligman, the majority had acne tarda.	6 cycles	Number of acne lesions, assessment of seborrhea and hirsutism	Good or very good reduction of acne lesions of >50% in 83% of the women after 6 cycles similar in all grades, reduction of seborrhea and hirsutism
Clinical Study Report No AI58 (1999) A multicenter, double-blind, randomized comparative study on the therapeutic efficacy of SH D 592 E and SH D 592 B (Diane-35 plus 7 placebo tablets) in women with acne vulgaris for 9 months	Multicenter, Double-blind, randomized	CPA 2 mg + EE 35 µg vs 2mg CPA plus 0.02mg EE	N=149 51 vs 98 women with facial acne	9 cycles	Number of acne lesions	Significant reductions of the number of lesions in both groups without differences between groups

Clinical Study (1997) Report No13546	multicenter, double blind, randomized	DIANE 35 vs Valette ¹⁰	N=35 18 vs 17 women with acne of grades 1-3	6 cycles	Clinical assessment by the investigators, photographic documentation, skin biopsies.	Significant reductions of acne and the sebaceous gland area in both groups without statistically significant differences between the groups
--	---	--------------------------------------	--	----------	--	--

1 Diane 50: 2mg cyproterone acetate plus 0.05mg ethinylestradiol

2 Microgynon: 0.15mg levonorgestrel plus 0.03mg ethinylestradiol

3 Marvelon: 0.15mg desogestrel plus 0.03mg ethinylestradiol

4 Gracial: biphasic combination with 0.025mg desogestrel plus 0.04mg estinylestradiol for 7 days and 0.125mg desogestrel plus 0.03mg estinylestradiol for 15 days with a 6 day pill free period

5 Goserelin: GnRH analogue Zoladex 3.6mg

6 Triptorilin: GnRH analogue Decapeptyl 3.75

7 MPA: Medroxyprogesterone acetate

8 Yasmin: 3mg drospirenone plus 0.03mg ethinylestradiol

9 Pramino: triphasic combination of 0.18mg norgestimate plus 0.035mg ethinylestradiol for 7 days, 0.215mg norgestimate plus 0.035mg ethinylestradiol for 7 days and 0.25mg norgestimate plus 0.035mg ethinylestradiol for 7 days

10 Valette: 2mg dienogest plus 0.03mg ethinylestradiol

Effet contraceptif de Diane 35

- **Evaluation de l'effet contraceptif**

Diane 35 associe l'éthinylestradiol à la cyprotérone acétate, un progestatif dérivé de la 17-OH progestérone qui dispose de propriétés anti-androgéniques à l'origine de son efficacité dans le traitement de l'acné. Compte tenu de sa composition, il existe un effet sur l'inhibition de l'ovulation qui est mentionné dans le RCP.

En 1999, en appui à une demande de modification d'AMM : « *traitement de l'acné chez la femme désirant ou acceptant une contraception* », les laboratoires Bayer ont fourni l'étude observationnelle de Aydinlik⁸ pour laquelle l'Agence a émis un avis défavorable.

Les objectifs de cette étude ouverte (n=1161) étaient d'évaluer l'effet de Diane 35 sur les signes d'imprégnation androgénique (acné et hyperséborrhée, hirsutisme, contraception). Il s'agissait d'une étude observationnelle, réalisée dans 6 pays (France, Allemagne, Pays-Bas, Autriche, Italie, Hongrie) entre 1984 et 1988 a incluse 1161 femmes, soit 21196 cycles. Sur la base de cette publication, l'indice de Pearl non corrigé et recalculé par le laboratoire selon les critères européens en vigueur actuellement, serait de 0.12 (IP non corrigé) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% à 0.44.

En 2011, les laboratoires Bayer ont complété leur dossier bibliographique par la sous-analyse (synopsis de trois pages) d'une étude observationnelle EURAS publiée en 2007 par Dinger et al⁹. Cette étude n'avait pas pour objectif de déterminer l'efficacité contraceptive et son design ne correspond pas aux guidelines européennes pour l'évaluation de l'efficacité contraceptive.

Ainsi à ce jour, les données disponibles sur l'efficacité contraceptive ne permettent toujours pas d'évaluer correctement l'efficacité contraceptive de Diane 35. Seule une étude prospective réalisée selon les guidelines européennes en vigueur permettrait de démontrer l'efficacité contraceptive de Diane 35. La mention proposée par le laboratoire n'est pas acceptable car **il n'est pas démontré que Diane permet une contraception fiable**.

- **Ambiguïté du RCP de Diane 35**

Diane 35 appartenant à la famille des oestroprogestatifs, son RCP a été modifié en 1995 et 2011 afin d'y faire figurer des mentions communes à cette famille :

- posologie et mode d'administration, dont le libellé actuel est :

"Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés:

En cas d'effet anti-ovulatoire recherché, l'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet anti-ovulatoire n'est plus assuré. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles."

- **Recommandations françaises**

Par ailleurs en 2004, en collaboration avec l'Agence du médicament et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), la Haute Autorité de Santé publie des Recommandation pour la pratique clinique concernant les « [Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme](#) ».

⁸ S. Aydinlik and al. Long-term therapy of signs of androgenisation with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination. Clinical trials journal 27,6 (1990) 392-402

⁹ The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 75 (2007) 344-354.

Ce rapport indique la mention suivante : « Il est rappelé que les spécialités Diane et de ses génériques ne disposent pas de l'indication «contraception» dans leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) et qu'en conséquence leur prescription, avec un objectif contraceptif, relève de la responsabilité propre du prescripteur. En l'occurrence, lorsque les effets contraceptif et antiacnéique sont recherchés de manière conjointe, il est recommandé de privilégier l'une des pilules qui disposent de la double AMM «contraceptif et antiacnéique» (en l'état actuel : Tricilest® et Triafémi® pour l'acné légère et modérée). »

Analyse des décès

Au 21 janvier 2013, 8 cas rapportant des décès (toutes causes confondues) ont été enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 1987 : 6 cas concernent la spécialité DIANE et 2 cas concernent une spécialité générique (Holgyeme®).

Parmi ces 8 cas, 1 cas concerne une exposition durant la grossesse avec une hernie congénitale chez le fœtus ayant entraîné une décision d'interruption volontaire de grossesse. Ce cas a été exclu de l'analyse.

Analyse globale sur 7 cas

Parmi ces cas, la principale cause de décès par Diane 35 et ses génériques concernent des événements thromboemboliques veineux. Trois cas de décès par embolie (ou suspicion d'embolie pulmonaire) et un cas de thrombose cérébrale ont été retrouvés.

Il faut noter qu'un de ces cas n'a pas été retrouvé dans la requête SMQ effets thrombo-emboliques. Cela s'explique par le fait que ce cas a été codé comme « a perdu connaissance » et que la suspicion d'embolie pulmonaire n'apparaît que dans le narratif du cas.

Parmi les 3 cas d'embolies pulmonaires, Diane 35 est rapportée comme seul médicament dans 2 cas. Le dernier cas d'embolie pulmonaire concerne une prise concomitante de Diane 35 avec des médicaments de phytothérapie dans un tableau de défaillance hépatique avec une possible prise de thé vert.

Un cas mentionne un antécédent d'embolie pulmonaire chez la patiente mais cela est contradictoire avec le narratif du cas.

Le cas de thrombose cérébrale est très peu documenté.

Concernant ces 4 cas, la responsabilité de Diane 35 ne peut pas être écartée.

Parmi les trois autres causes de décès, on distingue :

- une encéphalopathie hépatique chez une femme atteinte du SIDA de 42 ans. Elle était également traitée par des traitements co-suspects tels que des antirétroviraux (atazanavir, ritonavir et emtricitabine/tenofovir disoproxil) ainsi que l'acétate de cyprotérone.
- une cardiomyopathie chez une femme de 24 ans avec plusieurs étiologies évoquées telles que génétique ou virale également traitée par désogestrel/éthinyloestradiol, isotrétinoïne, et amphotéricine B. Le décès est survenu après une décompensation suite à une surinfection.
- un carcinome des voies biliaires chez une femme de 28 ans qui présente dans ses antécédents deux cures de traitement par Diane et l'acétate de cyprotérone ® et qui est décédée 4 ans après la fin du traitement. A noter que les cholangiocarcinomes ne sont pas connus pour être hormonodépendant.

Pour ces trois cas, les pathologies sous jacentes semblent avoir joué un rôle essentiel dans le décès.

Analyse du risque thromboembolique

1/ Données de la littérature (COC + Diane / Danemark /1995-2009)

- **Risque thromboembolique veineux**

Dans le contexte de la réévaluation européenne des contraceptifs oraux combinés (COC), le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35 est clairement identifié ([lien avec le dossier COC 2013](#)).

Ce risque thromboembolique veineux fait l'objet de mises en garde figurant dans l'information de l'Autorisation de Mise sur le Marché destinée aux professionnels de santé ainsi que dans la notice destinée aux utilisatrices de Diane 35.

Lidegaard¹⁰ a publié en 2011 des données observationnelles portant sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009 : 1,2 million de femmes ont été suivies pendant 8 ans : parmi 8 010 290 femmes/années d'observation, 4 307 premiers cas de risque thromboembolique veineux ont été rapportés.

Il en ressort que :

- chez les femmes sans contraception orale, le risque d'ETV est de 3.7 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an (ETV : événement thromboembolique veineux) ;
- **chez les femmes recevant Diane 35**, ce risque est également multiplié par 4 : **RR = 4.10** [3.37-4.99].
- chez les femmes recevant un COC de 2^{ème} génération¹², ce risque est doublé : RR = 1.57 - 2.56 [0.84-2.92], en fonction du COC utilisé
- chez les femmes recevant un COC de 3-4^{ème} génération¹³, ce risque est multiplié par 4 : RR = 4.21-4.47 [3.63-5.11], en fonction du COC utilisé.

Globalement, les ETV se répartissent de la façon suivante :

- 63.6% : thrombose veineuse profonde
- 26.2% : embolie pulmonaire
- 10.2% : autre (thrombose veineuse cérébrale, portale, cave ou rénale et non spécifiée dans 6.6% des cas).

En conclusion, Diane 35 présente un risque thromboembolique veineux comparable à celui des COC de 3-4^{ème} génération. Ce risque qui est de 3.7 cas pour 10 000 femmes sans COC suivies pendant 1 an, est multiplié par 4 chez les femmes recevant Diane 35.

¹⁰ Øjvind Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423

Exposure time, number of events of venous thromboembolism, crude incidence per 10 000 user years, and adjusted relative risk of venous thromboembolism in current users of different oral contraceptives and hormone releasing intrauterine device with non-users as reference group

Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

*Events are venous thromboembolisms.

†Adjusted for age, year, and level of education.

Tableau extrait de Lidegaard 2011

• **Risque thromboembolique artériel**

Lidegaard¹¹ a publié en 2012 des données observationnelles portant sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009 : 1,6 million de femmes âgées de 15 à 49 ans sans antécédents de maladies thrombotiques, ont été suivies sur 15 ans.

Chez 14 251 063 femmes/années d'observation, sont rapportés 3 311 cas d'accidents vasculaires (21,4 per 100 000 personne/années) et 1 725 infarctus du myocarde (10,1 per 100 000 personne/années).

Il en ressort que :

- chez les femmes sans contraception orale, le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de 2.42 et celui d'Infarctus du Myocarde (IM) de 1.32 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an ;

- chez les femmes recevant **Diane 35**, RR (AVC) = 1.40 [0.97-2.03] et RR (IM) = 1.47 [0.83-2.61].

Il est à noter que chez les femmes recevant un COC de 2ème génération¹², ce risque est augmenté : RR (AVC) = 1.52 - 2.17 [1.21-3.15] et RR (IM) : 1.33-2.28 [0.91-3.87], en fonction du COC utilisé et que chez les femmes recevant un COC de 3-4ème génération¹³, ce risque est également augmenté : RR (AVC) = 1.64 - 2.20 [1.24-2.69] et RR (IM) : 1.65 - 2.09 [1.03-2.84], en fonction du COC utilisé.

¹¹ Øjvind Lidegaard et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. N Engl J Med 2012;366:2257-66.

¹² EE + norethistérone, lévonorgestrel ou norgestimate

¹³ EE + désogestrel, gestodène ou drospirénone

En conclusion, Diane 35 présente un risque thromboembolique artériel comparable à celui des COC de 2-3-4^{ème} génération. Ce risque qui est de 2.42 (AVC) et de 1.32 (IM) cas pour 10 000 femmes sans COC suivies pendant 1 an, est multiplié par 1.4 chez les femmes recevant Diane 35.

Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

Tableau extrait de Lidegaard 2011

2/ Données françaises issues de la base nationale de pharmacovigilance (Diane + génériques / France / depuis 1987)

• Description de la requête

Au 16 janvier 2013, 127 cas concernant les événements emboliques et thrombotiques (SMQ 20000081) pour Diane 35 et ses génériques sont enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 1987 (date de l'autorisation de DIANE 35 en France).

Parmi ces 127 cas, 2 cas ont été exclus car ils concernaient une coagulation intravasculaire disséminée et un purpura thrombotique thrombocytopénique.

Parmi les 125 cas restants, 113 cas concernaient des effets indésirables thromboemboliques veineux et artério-veineux, et 12 concernaient des effets indésirables thromboemboliques artériels. Ils sont décrits ci-dessous.

Les effets indésirables thrombotiques sont listés dans le RCP.

• Effets indésirables thrombotiques veineux

Parmi les 113 cas d'effets indésirables thromboemboliques veineux et artério-veineux, 89 concernent la spécialité DIANE 35 et 24 concernent des génériques (Holgyeme, Minerva, acétate de cyprotérone / Ethinylestradiol, Lumalia).

L'analyse globale porte sur 113 cas dont 110 cas d'effets indésirables thrombotiques veineux et 3 cas d'effets indésirables thrombotiques mixtes (artério-veineux).

Analyse globale des 113 cas

• Age

L'âge des femmes au moment de la survenue de l'effet est précisé dans tous les cas.

L'âge moyen est de 25 ans.

L'âge médian de 24 ans [13 - 50 ans].

La répartition montre que 25 femmes sont âgées de 18 ans ou moins et 6 femmes de 40 ans et au-delà.

• Poids

Les données concernant l'IMC¹⁴ sont renseignées pour 35 patientes.

IMC moyen : 23.5

IMC médian : 21

Nombre de patientes avec un IMC compris entre 25 et 28 : 4 patientes

Nombre de patientes avec un IMC > 28 : 6 patientes (IMC = 29/30/32/32/36/39)

• Indications

L'indication est précisée dans 40 cas :

- 22 cas rapportent une utilisation pour contraception,
- 14 cas rapportent une utilisation pour une acné,
- 2 cas rapportent une utilisation pour une acné et une contraception,
- 1 cas rapporte une utilisation pour hirsutisme,
- 1 cas rapporte une dysménorrhée.

• Effets rapportés

Les diagnostics rapportés ou évoqués pour ces 113 cas sont :

- 65 cas d'embolies pulmonaires avec ou sans thrombose veineuse profonde dont un syndrome de Budd-Chiari,
- 38 cas de thromboses veineuses profondes,
- 10 cas de thromboses veineuses sans précision ou thromboses superficielles.

• Délais de survenue

Le délai de survenue est précisé pour 72 des 113 cas.

Le délai moyen est de 749 jours.

Le délai médian est de 244 jours [10 – 5856 jours].

On retrouve 47 cas pour lesquels le délai de survenue est inférieur ou égal à 1 an (67%).

¹⁴ Indice de masse corporelle

Concernant les patientes prenant Diane 35 (ou ses génériques) sur une très longue période, on ne peut présumer de l'exactitude des données sur une longue durée, car il existe une possibilité d'arrêt et de reprise du traitement pour diverses raisons (médicales, personnelles...).

- **Présence de facteurs de risque**

Une analyse des facteurs de risque, quand ils étaient identifiés dans les observations, montre que parmi les 113 cas analysés :

- 54 femmes ne présentaient pas de facteur de risque identifié (dont 5 patientes ont eu une recherche complète des facteurs qui s'est avérée négative et 10 patientes dont les cas n'étaient pas, ou très peu documentés)
- 27 femmes présentaient au moins un facteur de risque lié à un trouble de l'hémostase contre 32 qui n'avaient pas de trouble de l'hémostase (ainsi que 54 femmes pour lesquelles les troubles de l'hémostase n'ont pas été recherchés)
- 40 femmes présentaient au moins un facteur de risque « clinique » (âge > 40 ans, poids avec IMC > 25, antécédents personnels ou familiaux directs, médicaments concomitants, immobilisation).

Au total, on retrouve 59 femmes ayant au moins 1 facteur de risque (clinique ou hémostase) sur 113 patientes pour lesquelles des risques ont été identifiés.

On retrouve 9 femmes ayant à la fois 1 facteur de risque clinique et 1 trouble de l'hémostase.

Les facteurs de risques « cliniques » sont considérés comme évitables car peuvent être connus avant la survenue de l'effet indésirable thrombotique contrairement aux troubles de l'hémostase qui semblent le plus souvent découverts à l'issue d'un effet indésirable thrombotique.

- **Médicaments associés**

Diane 35 (ou ses génériques) ont été rapportés comme :

- seul médicament pour 82 patientes,
- avec Androcur® pour 12 patientes,
- avec de l'isotrétinoïne pour 5 patientes,
- avec des médicaments à risques de thrombose (estradiol, adalimumab, acide tranexamique, carbamazépine) pour 5 patientes.

Dans le cas où Diane 35 ou ses génériques ont été prescrits de façon concomitante avec de l'isotrétinoïne, Diane 35 ou ses génériques semblent avoir été utilisés comme contraceptifs ce qui semble inapproprié au regard du manque de données sur l'efficacité de Diane 35 en tant que contraceptif au regard du risque tératogène de l'isotrétinoïne.

- **Evolution**

Pour les 113 cas, les évolutions rapportées pour l(es) effet(s) notifiés sont les suivantes :

- guérison sans séquelle dans 68 cas,
- guérison avec séquelle dans 7 cas,
- sujet non encore rétabli dans 30 cas,
- inconnue dans 5 cas
- décès dans 3 cas.

Analyse des trois cas de décès rapportés

- **Age**

1 patiente de 42 ans (survenue en 1990) traitée par Diane 35 (cas peu documenté).

1 patiente de 24 ans (survenue en 1995) traitée par Diane 35.

1 patiente de 18 ans (survenue en 2007) traitée par Holgyeme.

- **Indications**

L'indication est précisée pour le cas avec Diane 35 et mentionne une utilisation pour contraception. L'indication n'est pas renseignée pour deux cas.

- **Effets rapportés**

Les effets rapportés dans ces 3 cas sont :

- une thrombose cérébrale pour la femme de 42 ans

- une embolie pulmonaire, une phlébite profonde avec perte de connaissance pour la femme de 24 ans (faisant suite à une phlébite pelvienne),
- une embolie pulmonaire pour la femme de 18 ans

Ces cas sont peu documentés.

- Délais de survenue

Pour le cas rapporté chez la femme de 24 ans, le délai de survenue est de 17 mois, et pour le cas rapporté chez la femme de 18 ans, ce délai est de 6 mois. Il est inconnu pour le dernier cas.

- Présence de facteurs de risque

La patiente de 24 ans avait des antécédents familiaux d'embolie pulmonaire.

La patiente de 18 ans n'avait pas d'antécédent direct.

- Médicaments associés

Pas de traitement associé pour ces 3 cas.

Conclusion pour les effets indésirables thromboemboliques veineux et artério-veineux :

Parmi les 113 femmes qui ont présenté des effets indésirables thromboemboliques veineux et artério-veineux, on retrouve 25 femmes de 18 ans ou moins (22,1%). L'indication était majoritairement une contraception (24 cas des 40 cas renseignés sur ce point).

La majorité des effets indésirables rapportés sont des embolies pulmonaires avec ou sans thromboses veineuses profondes (65 cas sur 113). Ces effets indésirables sont listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

On retrouve 67 % des cas pour lesquels le délai de survenue est inférieur à 1 an (47 cas).

Concernant les effets indésirables thromboemboliques veineux et artério-veineux, 59 cas sur 113 cas (52,2%) présentent des facteurs de risques identifiés.

Parmi ces facteurs de risques, leur prise en compte pour 40 femmes (soit 35,4 % des cas) auraient dû permettre d'éviter la survenue de l'effet indésirable thrombotique.

- **Effets indésirables thrombotiques artériels**

Parmi les 12 cas d'effets indésirables thromboemboliques artériels, 11 concernent la spécialité Diane35 et 1 concerne un générique (Minerva).

En raison d'une incertitude quant à la nature thrombotique artérielle de l'effet rapporté, 3 cas n'ont pas été inclus dans l'analyse globale. Ils sont néanmoins décrits à la fin du paragraphe.

Ainsi, l'analyse globale porte sur 9 cas.

Analyse globale

- Age

L'âge des femmes au moment de la survenue de l'effet est précisé dans tous les cas. L'âge moyen est de 31 ans ; l'âge médian de 30 ans [19 - 44 ans].

La répartition montre que 6 femmes sont âgées de 19 à 34 ans et 3 de 39 à 44 ans.

- Indications

L'indication est précisée dans 7 cas :

- 5 cas rapportent une utilisation pour contraception,
- 1 cas rapporte une utilisation pour hyperpilosité,
- 1 cas rapporte une utilisation pour acné puis pour contraception.

- Effets rapportés

Les diagnostics rapportés ou évoqués pour ces 9 cas sont :

- 3 cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) dont 2 sont clairement identifiés comme confirmés à l'IRM,

- 2 cas d'accident ischémique transitoire (AIT),
- 3 cas associent des symptômes évoquant un AVC (mouvements choréo-athétoïdes, céphalgie, hémiparésie, cécité pour l'un ; paralysie, ictus, paralysie du voile du palais, déviation de la lèvre pour l'autre),
- 1 cas d'infarctus du myocarde.

Dans 3 cas, il est précisé qu'un bilan extensif a été réalisé mais qu'aucune étiologie n'a été retrouvée.

• Délais de survenue

Le délai de survenue est précisé pour 4 des 9 cas.

Le délai moyen est de 3 591 jours ; le délai médian est de 3 477 jours [90 – 7 320 jours].

Il est important de noter que parmi les 4 cas pour lesquels le délai de survenue est précisé, une femme a temporairement interrompu son traitement 10 ans auparavant pour une grossesse. Par ailleurs, pour l'une des femmes, l'effet est survenu dans les 3 mois suivant le début du traitement ; les autres étant apparus dans un délai d'au moins 4 ans.

• Présence de facteurs de risque

Une recherche des facteurs de risque identifiés dans les observations montrent que parmi les 9 cas analysés :

- 3 femmes ne présentaient pas de facteur de risque,
- 4 femmes présentaient un facteur de risque lié à la présence d'une pathologie concomitante ou d'antécédents médicaux (*foramen ovale*, HTA, maladie de Fabry ou migraine),
- 3 femmes présentaient un facteur de risque lié à l'âge (≥ 39 ans),
- 2 femmes présentaient un facteur de risque lié au tabac,
- 1 femme présentait un facteur de risque lié à des antécédents familiaux (père décédé d'une embolie pulmonaire et mère ayant subi 3 pontages aorto-coronaires).

A noter qu'à l'exception du cas d'infarctus du myocarde chez une femme de 44 ans, fumeuse, présentant une HTA et des antécédents familiaux, et d'un cas d'AIT chez une femme de 39 ans présentant des antécédents de migraine, aucune femme ne présentait plus d'un facteur de risque identifié à la fois.

• Médicaments concomitants

A l'exception d'un cas associant Diane et acétate de cyprotérone (le 1^{er} pour contraception et le 2nd pour hirsutisme), l'association éthinylestradiol/cyprotérone est toujours le seul médicament rapporté.

• Evolution

Pour les 9 cas, les évolutions rapportées pour l(es) effet(s) notifiés sont les suivantes :

- guérison sans séquelle dans 5 cas,
- guérison avec séquelle dans 3 cas,
- sujet non encore rétabli dans 1 cas.

Analyse des 3 cas pour lesquels la nature thrombotique artérielle est incertaine

• Age

L'âge des femmes au moment de la survenue de l'effet est précisé dans tous les cas. L'âge moyen est de 27 ans ; l'âge médian de 23 ans [20 - 39 ans].

La répartition montre que 2 femmes sont âgées de 20 à 23 ans et 1 de 39 ans.

• Indications

L'indication est précisée dans 2 cas et mentionne une utilisation pour contraception.

• Effets rapportés

Les effets rapportés dans ces 3 cas sont :

- ictus et hyperémie cérébrale chez une femme de 39 ans,
- céphalées de tension, parésie du bras droit, d'une durée de 20 minutes, chez une femme de 20 ans (examen clinique et scanner cérébral sans particularité),
- ictus chez une femme de 23 ans (diagnostic étiologique différentiel : *foramen ovale* perméable).

A noter que 2 des cas sont très peu documentés.

- Délais de survenue

Le délai de survenue est précisé pour les 3 cas. Il est de 2 ans pour 2 cas et 3 ans pour 1 cas.

- Présence de facteurs de risque

Une recherche des facteurs de risque identifiés dans les observations montrent que parmi les 3 cas analysés :

- 1 femme présentait un déficit en protéine S et des anticorps antiphospholipide,
- 1 femme présentait un facteur de risque lié au tabac.

La présence d'un *foramen ovale* perméable dans le 3^e cas demeure peu claire.

- Médicaments associés

A l'exception d'un cas associant Diane35 et acétate de cyprotérone, l'association éthinylestradiol/cyprotérone est toujours le seul médicament rapporté.

- Evolution

Pour les 3 cas, les évolutions rapportées pour l(es) effet(s) notifiés sont les suivantes :

- guérison sans séquelle dans 1 cas,
- guérison avec séquelle dans 1 cas,
- sujet non encore rétabli dans 1 cas.

Conclusion pour les effets indésirables thromboemboliques artériels :

Parmi les 12 femmes qui ont présenté des effets indésirables thromboemboliques artériels, on retrouve 6 femmes de 19 à 34 ans. En général, quand l'indication était présente (7 cas sur 9), la majorité concernait une contraception (6 cas).

En dehors d'un cas d'infarctus du myocarde, les effets indésirables rapportés concernent des accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, ou des cas avec des symptômes évoquant des accidents vasculaires cérébraux (8 cas sur 9). Ces effets indésirables sont listés.

Le délai de survenue n'est que peu documenté et est supérieur à 4 ans pour 3 des cas renseignés.

Dans 6 cas sur 9 cas, on retrouve des facteurs de risques connus avant la survenue de l'effet indésirable thrombotique et qui auraient pu permettre de l'éviter s'ils avaient été pris en compte.

3/ Données issues des PSURs 2008-2012 sur le risque thromboembolique (Diane + Minerva + Androcur + Femilar / Monde / 2008-2012)

Les 4 derniers rapports de sécurité (PSURs) des spécialités Diane35 et Minerva ont été examinés couvrant la période du 13 octobre 2008 au 31 mai 2012. Ces deux spécialités sont commercialisées par le même laboratoire et couvrent à elle deux 44 % des parts de marché. Les données de sécurité présentées dans ces PSURs ont donc été considérées comme représentatives de l'association.

Le rapport de synthèse couvrant la période du 13 octobre 2008 au 31 mai 2012 a également été pris en compte. Ces rapports concernent également Androcur dans les dosages à 50 et 100 mg et Femilar (association d'acétate de cyprotérone et de valérate d'estradiol commercialisée seulement en Finlande).

- **Données de présentation du produit**

La spécialité Diane a une autorisation de mise sur le marché depuis 1987 et est actuellement autorisée dans 126 pays dans le traitement des problèmes androgéniques chez les femmes : acné (formes nodulo-kystiques et papulo-pustuleuses), alopecie androgénique et formes modérées d'hirsutisme.

L'exposition correspond à 15 millions de traitements/années sur les 4 années du rapport de synthèse ; 644 cas médicalement confirmés ont été répertoriés sur cette période dont 286 cas graves. Au total, 3299 cas ont été notifiés dans le monde depuis la première commercialisation.

En ce qui concerne Diane 35, le CCDS¹⁵ a été modifié pour améliorer l'information quant au risque veineux thrombo-embolique. Ces modifications ont été transposées en France le 7 octobre 2011.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conclut après analyse que le rapport bénéfices/risques de ses spécialités demeure favorable.

Par ailleurs on note que pendant la période du PSUR, les modifications réglementaires pour raisons de sécurité ont porté pour Androcur® sur le risque potentiel de méningiome et le risque d'hépatotoxicité. Le méningiome est observé avec des doses importantes et lors de traitements prolongés. L'hépatotoxicité est également dosedépendante avec un risque d'hépatite fulminante pour des doses au-delà de 100 mg.

L'analyse des données de la BNPV ayant confirmé que les effets indésirables les plus préoccupants de Diane 35 étant les effets thrombotiques, qu'ils soient artériels ou veineux, les données des 4 PSURs ont été évaluées uniquement dans cette perspective.

- **Méthode**

Les PSURs 17, 18, 19 et 20 couvrant la période du 13 octobre 2008 au 31 mai 2012 ont été pris en compte. Dans ces rapports, l'approche s'est voulu la plus large possible pour les effets thrombotiques et ont été pris en compte :

- les données relatives aux décès en lien avec un événement thrombotique,
- les cas de thrombose discutés par le laboratoire
- tous les cas graves médicament confirmés qu'ils aient été considérés comme listés ou non du SOC vasculaire
- tous les cas d'effets thrombotique relevés dans les line listing et ayant été classé dans d'autres SOC.

Les cas de phlébites superficielles ont été écartés.

Au total 145 cas présentant des effets indésirables thrombotiques ont été identifiés. Sur ces 145 cas, 28 cas sont des cas survenus en France dont 15 déclarés par les centres régionaux de pharmacovigilance et transmis par l'ANSM au laboratoire. Ces 15 cas ont également été inclus dans la synthèse des cas France présentée par ailleurs dans ce rapport.

- **Effets indésirables thrombo-emboliques veineux**

125 des 145 effets thrombotiques soit 85 % sont des effets veineux se répartissant en :

- 78 embolies pulmonaires soit 62,4 % des effets indésirables veineux. Dans 26 cas la description du cas mentionne une thrombose veineuse profonde associée.
- 18 thromboses cérébrales profondes soit 14,4 %
- 29 thromboses veineuses profondes « isolées », c'est-à-dire non compliquées d'embolies pulmonaires soit 23,2 % des cas. Parmi les effets décrits, on note deux thromboses axillaires et un syndrome de Budd-Chiari.

Parmi ces cas, l'évolution est connue dans 74 cas :

- elle est favorable dans 59 cas soit 80 % des cas
- elle s'accompagne de séquelles dans 5 cas soit 7 % des cas
- elle conduit au décès dans 10 cas soit 13 % des cas. 9 décès font suite à une embolie pulmonaire et un décès suite à une thrombose cérébrale.

L'âge des femmes est connu dans 112 cas :

- 90 ont moins de 35 ans (80 %)
- 14 ont entre 35 et 40 ans (12,5 %)
- 8 ont plus de 40 ans (7,5 %)

Pour mémoire, l'âge à partir de 35 ans est considéré comme un facteur de risque pour le risque thrombo-embolique et doit amener à évaluer le bénéfice risque de la prescription pour chaque patiente.

Le délai de survenue est renseigné dans 70 cas. La médiane est de 4 mois avec des extrêmes allant de moins de 1 mois à 20 ans. Dans 61 cas (soit 87 % des cas), l'effet survient au cours de la première année de traitement.

¹⁵ Company core data sheet (document de référence interne au titulaire de l'AMM)

Pour 15 patientes soit dans 12 % des cas des facteurs de risque en dehors de l'âge étaient identifiés.

On relève :

- 3 cas d'anomalies de l'hémostase (une mutation homozygote du facteur II chez une personne présentant par ailleurs des antécédents familiaux de thromboses veineuses, une mutation génétique MTHFR, un cas non détaillé). Le diagnostic de troubles de l'hémostase étant souvent réalisé au moment de l'événement, ce facteur de risque n'est identifié qu'à postériori.
- 11 cas où il y a une prise concomitante d'un autre médicament qui est identifié par le titulaire de l'AMM comme présentant un risque thrombo-embolique (5 5 cyproterone acetate, 1 natalizumab, 1 drospirone/éthinyloestradiol, 1 olanzapine, 1 thalidomide, 1 méthylprednisolone, 1 chimiothérapie non précisée). 2 de ces patientes avaient par ailleurs un facteur de risque lié à l'âge.
- 1 cas d'immobilisation prolongée (voyage en avion).

35 patientes soit 28 % présentaient au moins un facteur de risque dont 33 un facteur de risque qui pris en compte aurait dû permettre de proposer un autre traitement de l'acné et de diminuer voire d'éviter le risque.

- **Effets indésirables thrombotiques artériels**

19 des 145 effets thrombotiques sont des effets artériels soit 14 % se répartissant en :

- 15 accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- 1 infarctus splénique
- 1 infarctus rétinien
- 2 colites ischémiques (l'une des patientes présentait des anomalies de l'hémostase portant sur la protéine S et le facteur V et l'autre était traitée par interféron pour une SEP).

Parmi ces cas, l'évolution est connue dans 11 cas :

- elle est favorable dans 6 cas soit 54 % des cas
- elle s'accompagne de séquelles dans 5 cas soit 45 % des cas
- il n'y a pas de décès.

L'âge des femmes est connu dans 18 cas :

- 14 ont moins de 35 ans (78 %)
- 2 ont entre 35 et 40 ans (11 %)
- 2 ont plus de 40 ans (11 %)

Le délai de survenue est renseigné dans 10 cas. La médiane est de 4 mois avec des extrêmes allant de moins de 1 mois à 120 mois.

Pour 5 patientes soit 26 % des patientes, des facteurs de risque étaient identifiés :

- âge supérieur à 35 ans dans deux cas. Une des patientes cumulait l'âge avec deux autres facteurs de risque, le tabac et les antécédents familiaux de pathologie cardio-vasculaire. Une autre avec un trouble de l'hémostase (cf. colite ischémique)
- âge supérieur à 40 ans dans deux cas
- une maladie de Fabry.

- **Conclusion de l'analyse des PSURs**

La description des cas notifiés confirme le profil de sécurité de Diane 35 en matière de thrombose avec une nette prédominance du risque veineux.

L'analyse du délai de survenue quand elle est possible montre également que les effets veineux surviennent au début du traitement, dans la moitié des cas dans les 4 mois et dans 87 % des cas au cours de la première année de traitement. Il est donc important de bien sensibiliser les prescripteurs et les femmes sur la vigilance à avoir quant aux signes qui doivent amener à consulter en début de traitement (ou lors de la première année après reprise du traitement après une interruption de plus de 4 semaines).

Les cas d'accidents thrombo-emboliques veineux notifiés apparaissent plus graves et conduisent plus souvent à une évolution fatale que ce qui est attendu sur la base des données pharmaco-épidémiologiques (1 à 2 % de décès). La gravité et le caractère inhabituel de ces accidents chez des femmes jeunes expliquent sans doute que ces cas sont mieux notifiés que les accidents thromboemboliques non compliqués.

Enfin, on note le caractère « évitable » de certains de ces accidents thrombotiques qu'ils soient veineux ou artériels. En effet, le respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi du RCP auraient pu permettre dans 33 des cas d'accidents veineux (sur 125) et dans 5 cas d'accidents artériels (sur 19) soit 26 % des cas de diminuer le risque voire de l'éviter. Ces facteurs de risque sont aisément décelables lors de l'interrogatoire ou de l'examen clinique. Il convient de noter que les cas étudiés dans le PSUR étant succinctement décrits, on peut penser que la prise en compte d'autres facteurs de risque non ici retrouvés (comme l'IMC) permettrait d'encore mieux minimiser le risque.

Rapport bénéfice/risque

- **Efficacité anti-acnéique**

En 2012 la revue Cochrane, s'appuyant notamment sur l'étude de Palombo (2009) indique que Diane 35 est efficace dans l'acné modérée.

L'effet de Diane est modeste. Il ne peut être comparé à celui de l'isotrétinoïne réservée aux acnés sévères.

Enfin, il est noté que la prise en charge de l'acné est possible par d'autres traitements locaux ou oraux.

- **Risque thromboembolique**

Diane 35 présente :

- un risque thromboembolique **veineux** comparable à celui des COC de 3^{ème} génération et 4^{ème} génération contenant de la drospirénone. Ce risque qui est de 3.7 cas pour 10 000 femmes sans COC suivies pendant 1 an, est **multiplié par 4** chez les femmes recevant Diane 35 ;
- un risque thromboembolique **artériel** comparable à celui des COC de 2-3-4^{ème} génération. Ce risque qui est de 2.42 (AVC) et de 1.32 (IM) cas pour 10 000 femmes sans COC suivies pendant 1 an, est **multiplié par 1,4** chez les femmes recevant Diane 35.

L'analyse des données de la BNPV et des PSURs montre que les événements thromboemboliques surviennent dans un nombre non négligeable de cas (59/113 événements thromboemboliques veineux et 6/9 événements thromboemboliques artériels). Chez des femmes présentant par ailleurs au moins un facteur de risque. La prise en compte de ces facteurs de risque est donc imparfaite en France malgré les informations du RCP.

- **Ambiguïté d'utilisation de Diane 35**

Diane 35 est un oestroprogestatif qui présente une activité anti-ovulatoire non validée par l'indice de Pearl. En pratique, elle est souvent considérée comme un contraceptif oral, ce qui génère une ambiguïté des messages rattachés à son utilisation.

Diane 35 n'étant pas un contraceptif validé, cela suppose que :

- utilisée en traitement de l'acné chez une femme souhaitant par ailleurs une contraception, celle-ci exclut les COC et les Dispositifs intra-utérins hormonaux, afin d'éviter tout surdosage en œstrogène et/ou progestatif ;
- il ne faut pas l'associer à l'isotrétinoïne, qui nécessite une protection maîtrisée du risque de grossesse.

Lorsque Diane 35 est utilisée à visée contraceptive :

- il existe un risque de grossesse non désirée non évaluée à ce jour ;
- elle n'est pas réservée en 2^{ème} intention comme les COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération contenant de la drospirénone, bien que son profil de risque thromboembolique veineux soit du même ordre.

- **Rapport bénéfice/risque de Diane 35**

L'ANSM considère que le rapport bénéfice / risque de Diane 35 (et ses génériques) n'est pas favorable en raison d'une efficacité modeste du médicament dans le traitement de l'acné au regard du risque d'événements thrombo-emboliques et la survenue de grossesses non désirées.

Cette situation pose également un problème de santé publique quant à la nécessité de proposer à toutes les femmes concernées une contraception sûre et efficace. Cette confusion provient, d'une part de l'indication acné et, d'autre part, de la composition de ces médicaments. En pratique clinique, cette composition peut inciter à une utilisation en tant que contraceptif en raison de sa similitude avec celle des contraceptifs oraux, alors que son efficacité contraceptive n'a pas été établie selon les critères requis. Cette confusion pourrait altérer la confiance que les femmes ont dans la contraception en général, tandis qu'un large accès à la contraception reste une priorité.