

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
7 september 2010

Uw kenmerk  
Farma-3021740

Datum  
24 februari 2011

Ons kenmerk  
ZA/2010146546

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 10/20: dienogest (Visanne®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 5 oktober heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot dienogest (Visanne®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/20 dat als bijlage is toegevoegd.

Dienogest (Visanne®) is geregistreerd voor de behandeling van endometriose. Het product is in de handel in de vorm van tabletten met 2 mg actieve stof.

Bij de behandeling van pijn door endometriose heeft dienogest een gelijke therapeutische waarde als de overige toegepaste progestagenen. Progestagenen hebben bij de behandeling van chronische pijn in het kleine bekken veroorzaakt door endometriose, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van GnRH analoga. Vanwege de bijwerkingen hebben progestagenen en GnRH analoga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van cyclische orale gecombineerde anticonceptiva bij de behandeling van door endometriose veroorzaakte dysmenorroe.

Dienogest is onderling vervangbaar met de geneesmiddelen uit het cluster DCAO dat de progestagenen lynestrenol (Orgametril® en Exluton®) en norethisteronacetaat (Primolut-N®) bevat. Dienogest kan dus geplaatst worden op bijlage 1A met een DDD van 2 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/20**

### **dienogest (Visanne®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 20 december 2010

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

2010111529

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

## Inhoud:

*pag.*

1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. dienogest (Visanne®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
3	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7. Literatuur
5	3. Conclusie

## **1. Inleiding**

In de brief van 7 september 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Visanne®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **Samenstelling Geregistreerde indicatie**

### **2.a. dienogest (Visanne®)**

2 mg dienogest, tabletten voor orale inname  
Behandeling van endometriose

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor dienogest te plaatsen op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van endometriose.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De volgende middelen zijn voor endometriose geregistreerd: progestagenen, antihormonen (danazol, gestrinon) en de LHRH analoga.

Aangezien dienogest een oraal progestageen is, komen voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid de overige progestagenen (die eveneens zijn geregistreerd voor endometriose) in aanmerking .

In het GVS zijn in verschillende clusters (zie bijgaande coderingen) de volgende orale progestagenen opgenomen, die ondermeer endometriose als geregistreerde indicatie hebben:

0G03DAOO medroxyprogesteronacetaat (Provera®)  
0G03DBOO dydrogesteron (Duphaston®)  
0G03DCAO lynestrenol (Orgametril® en Excluton) en  
norethisteron (Primolut-N)

Net als lynestrenol en norethisteron behoort dienogest tot de klasse van 19-nortestosteron derivaten.<sup>1</sup> Daarom zal de onderlinge vervangbaarheid in eerste instantie met de progestagenen in dit cluster worden getoetst.

<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Dienogest is als monotherapie uitsluitend geregistreerd voor endometriose. Daarnaast is dienogest in combinatie met estradiol geregistreerd voor orale anticonceptie (Qlaira®) en in een combinatiepreparaat als adjuvans bij oestrogeentherapie in de postmenopauze (Climodien®).</p> <p>Lynestrenol en norethisteron zijn geregistreerd voor endometriose, maar daarnaast nog voor: polymenorrhoe; menorrhagie en metrorrhagie; bepaalde gevallen van primaire en secundaire amenorrhoe en oligomenorrhoe met onvoldoende eigen estrogeenvorming; premenstrueel syndroom; bepaalde gevallen van endometriumcarcinoom; onderdrukken van ovulatie, ovulatiepijn en menstruatie; uitstellen van de menstruatie; als adjuvans bij een estrogeentherapie in de peri- en postmenopauze ter voorkoming van endometriumhyperplasie; dysfunctionele uterusbloedingen.</p> <p>De 19-nortestosteronderivaten (o.a. dienogest, lynestrenol, norethisteron) hebben een sterke progestagene werking maar ook een anti-oestrogene werking. Ze worden naast de geregistreerde indicaties veelvuldig toegepast in combinatiepreparaten voor orale anticonceptie.</p> <p>Door hun overeenkomstige progestatieve eigenschappen zijn de genoemde progestagenen bij de belangrijkste genoemde indicaties toepasbaar.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.</p>
<b>Gelijke toedieningsweg</b>	<p>De genoemde progestagenen zijn geregistreerd voor orale toediening.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.</p>
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	<p>Progestagenen worden hoofdzakelijk gebruikt door vrouwen gedurende de vruchtbare jaren, alsmede peri- en postmenopauzaal. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie voor dienogest en de vergeleken progestagenen.</p>
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	<p>De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van dienogest over de therapeutische waarde, dat als bijlage is toegevoegd.<sup>2</sup></p> <p>Op basis van indirecte vergelijkingen kan worden geconcludeerd dat bij behandeling van endometriose geen verschil blijkt te bestaan in vermindering van pijn en kwaliteit van leven tussen dienogest en de overige progestagenen die</p>

zijn onderzocht bij endometriose. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat dienogest vergelijkbaar effectief is als de overige toegepaste progestagenen ten aanzien van pijnbestrijding bij endometriose.

De bijwerkingen tussen dienogest en overige toegepaste progestagenen zijn vergelijkbaar.

*Conclusie:*

Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen dienogest en de genoemde progestagenen bij endometriose.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Dienogest is onderling vervangbaar met de progestagenen lynestrenol en norethisteron.

*2.a.5. Standaarddosering*

Voor dienogest is geen DDD vastgesteld. De dosering is 2 mg per dag. Als standaarddosering kan 2 mg worden aangehouden.

*2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Dienogest kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster OG03DCAO, waarin opgenomen lynestrenol (Orgametril® en Exluton®) en norethisteron (Primolut-N). Als standaarddosering kan 2 mg worden aangehouden.

*2.a.7. Literatuur*

1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61:171-80.
2. Ft- rapport dienogest (Visanne®)

### 3. Conclusie

Dienogest is onderling vervangbaar met de geneesmiddelen uit het cluster DCAO dat de progestagenen lynestrenol (Orgametril® en Exluton®) en norethisteronacetaat (Primolut-N®) bevat. Dienogest kan dus geplaatst worden op bijlage 1A met een DDD van 2 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff



## Farmacotherapeutisch rapport dienogest (Visanne®) bij de indicatie 'Endometriose'

### Geneesmiddel [tabletten voor oraal gebruik]

**Geregistreerde indicatie.** "Behandeling van endometriose"

**Dosering.** 2 mg 1 dd

**Werkingsmechanisme.** "Dienogest is een nortestosteronderivaat zonder androgene maar juist met antiandrogene activiteit ter grootte van ongeveer een derde van die van cyproteronacetaat. Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest een sterk progestageen effect *in vivo*. Dienogest reduceert de endogene estradiolproductie waardoor de trofische effecten van estradiol op zowel het eutopisch als het ectopisch endometrium worden onderdrukt. Continue toediening leidt tot een hypo-estrogene endocriene omgeving met als gevolg initieel decidualisatie van het endometriale weefsel, gevolgd door atrofie van endometriotische lesies".<sup>1</sup>

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Dienogest is effectief in het verminderen van endometriose-geassocieerde pijn in het kleine bekken en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Deze effectiviteit komt overeen met behandeling met een van de overige toegepaste progestagenen of GnRH analoga. Net als de progestageen medroxyprogesteron acetaat is dienogest niet aangetoond effectiever dan placebobehandeling in het verminderen van de ernst en het aantal endometriotische lesies. Bij dysmenorroe komt de effectiviteit van gecombineerde orale anticonceptiva overeen met die van progestagenen en GnRH analoga.

**Ongunstige effecten.** De meest voorkomende bijwerkingen van dienogest zijn doorbraakbloedingen en hoofdpijn. Het bijwerkingenprofiel van dienogest komt grotendeels overeen met dat van de overige toegepaste progestagenen. Behandeling met GnRH analoga kent meer ongunstige effecten, met name de hypo-estrogene bijwerkingen en verlaging van de botdichtheid. In tegenstelling tot het bijwerkingenprofiel van progestagenen geven cyclisch gecombineerde orale anticonceptiva geen verhoogde kans op verminderde botdichtheid en is amenorroe geen vaak voorkomende bijwerking.

**Ervaring.** De ervaring met dienogest bij behandeling van endometriose is beperkt. De ervaring met overige progestagenen, GnRH analoga en gecombineerde cyclische orale anticonceptiva is ruim.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van dienogest, van de overige toegepaste progestagenen, van GnRH analoga en van orale anticonceptiva komen overeen. Deze wordt onder andere beperkt door actieve veneuze trombo-embolische aandoeningen en vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet is vastgesteld. Orale anticonceptiva kunnen verder niet worden ingezet bij een voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van dienogest, toegepaste progestagenen en cyclische gecombineerde orale anticonceptiva komt overeen. GnRH analoga zijn minder gebruikersvriendelijk.

**Eindconclusie.** Bij de behandeling van pijn door endometriose heeft dienogest een gelijke therapeutische waarde als de overige toegepaste progestagenen. Progestagenen hebben bij de behandeling van chronische pijn in het kleine bekken veroorzaakt door endometriose, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van GnRH analoga. Vanwege de bijwerkingen hebben progestagenen en GnRH analoga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van cyclische orale gecombineerde anticonceptiva bij de behandeling van door endometriose veroorzaakte dysmenorroe.

## **1. Aandoening**

**Symptomen.** De volgende symptomen kunnen gepaard gaan met endometriose: ernstige dysmenorroe (pijnlijke menstruaties), dyspareunie, chronische pijn in het kleine bekken, pijn tijdens de ovulatie, cyclische of perimenstruele symptomen (gerelateerd aan blaas en darm) met of zonder abnormaal bloedverlies, onvruchtbaarheid en chronische vermoeidheid.<sup>2</sup> Endometriose wordt vastgesteld na visualisatie van ectopische endometriotische lesies (middels laparoscopie), maar de visuele diagnose correleert vaak niet goed met de histologische.<sup>22</sup>

**Ontstaanswijze.** Endometriose doet zich voor bij vrouwen tijdens de jaren waarin zij menstrueren. Het is een chronische ziekte waarbij endometrium zich buiten de baarmoederholte hecht aan verschillende weefsels en organen. Het vormt daar endometriotische lesies (implantaten van endometrisch weefsel buiten het baarmoederslijmvlies) die een chronische ontstekingsreactie induceren. Daarnaast kunnen (ovariële) endometrioma voorkomen (weefsels als cysten met endometrisch weefsel). Aan het ontstaan van endometriose liggen complexe oorzaken ten grondslag. Het natuurlijk beloop van de aandoening is zeer variabel en daardoor moeilijk te voorspellen.<sup>2</sup>

**Prevalentie/incidentie.** Het European Network on Endometriosis schat dat 16 miljoen vrouwen in Europa (5% van de vrouwen) endometriose heeft.<sup>4</sup> Dit betekent dat endometriose 6-10% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd treft.<sup>2</sup>

**Ernst.** Endometriose is geassocieerd met pijn en het kan eventueel leiden tot onvruchtbaarheid. Pijn als gevolg van endometriose heeft een nadelig effect op de kwaliteit van leven, productiviteit en persoonlijke relaties en de pijn kan gepaard gaan met een verhoogd ziekteverzuim.<sup>2,5</sup>

**Behandeling.** Wanneer endometriose niet wordt behandeld treedt er bij ongeveer één derde van de vrouwen progressie op van de ziekte. Bij de rest blijft de aandoening stabiel of treedt regressie op.<sup>6</sup> De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) volgt de richtlijn van de 'European Society of Human Reproduction and Embryology' (ESHRE).<sup>2</sup> De ESHRE richtlijn benadrukt een geïndividualiseerde behandeling, waarbij de patiënt nadrukkelijk is betrokken in de keuze van de behandeling. De behandeling van endometriose bestaat uit de volgende middelen: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)), cyclisch en continue gecombineerde orale anticonceptiva (**OAC**), progestagenen (als (depo-) medroxyprogesteron acetaat (**MPA of DMPA**) en "levonorgestrel intrauterine system"), GnRH analoga als leuproreline acetaat (**LA**), aromatase

remmers en danazol. Daarnaast kunnen chirurgische ingrepen worden ingezet als laparoscopie of een hysterectomie.

**Tabel 1. Overzicht uit richtlijnen en reviews van de plaats van de toegepaste geneesmiddelen voor behandeling van met endometriose geassocieerde symptomen**

	<i>Behandeling van chronische pijn in kleine bekken</i>	<i>Behandeling van dysmenorroe</i>	<i>Behandeling van infertiliteit</i>
<b>NVOG/EHSRE<sup>2</sup></b>	NSAIDs (1 b); hormonale behandelingen als gecombineerde OAC, danazol, gestrinon, MPA, en GnRH analoga (1a); chirurgie bij ernstiger aandoeningen (1 b); behandeling met danazol of GnRH agonist na de chirurgie (1 b)	Zie behandeling chronische pijn in kleine bekken	- hormonale behandeling is <u>niet effectief</u> bij geringe tot matige endometriose (1a) - laparoscopische cystectomie voor ovariële endometrioma >4 cm verbetert de vruchtbaarheid (1b) -behandeling met danazol of een GnRH agonist na de chirurgie <u>verbetert de vruchtbaarheid niet</u> . (1b)
<b>Review endometriose 2010<sup>3</sup></b>	<u>1<sup>e</sup>/2<sup>e</sup>lijns</u> : laparoscopie. <u>2<sup>e</sup>lijns</u> : continue OAC, MPA. <u>2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup>lijns</u> : danazol. <u>3<sup>e</sup>lijns</u> : aromatase remmers, <u>4<sup>e</sup>lijns</u> : hysterectomie.  <u>Na chirurgie</u> : <u>3<sup>e</sup>lijns</u> : GnRH agonist.	<u>1<sup>e</sup>lijns</u> : NSAIDs, cyclische OAC. <u>1<sup>e</sup>/2<sup>e</sup>lijns</u> : laparoscopie. <u>2<sup>e</sup>lijns</u> : continue OAC, MPA. <u>2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup>lijns</u> : "levonorgestrel intrauterine system", GnRH analoga*, danazol. <u>3<sup>e</sup>lijns</u> : aromatase remmers  <u>Na chirurgie</u> : <u>3<sup>e</sup>lijns</u> : GnRH agonist, MPA, danazol, gecombineerde OAC.	-Behandeling met gecombineerde OAC, GnRH analoga, MPA, of danazol <u>wordt afgeraden</u> (1a). -Behandeling met 'Assisted Reproductive Technology' is wel effectief.
<b>FK<sup>3</sup></b>	<u>1<sup>e</sup> lijns</u> : continu gebruik van progestagenen of de pil <u>2<sup>e</sup> lijns</u> : GnRH-analoga <u>3<sup>e</sup> lijns</u> : danazol en gestrinon**  Indien bij ernstige endometriose medicamenteuze therapie faalt, is chirurgie aangewezen.	<u>1<sup>e</sup> lijns</u> : continu gebruik van progestagenen of de pil <u>2<sup>e</sup> lijns</u> : GnRH-analoga <u>3<sup>e</sup> lijns</u> : danazol en gestrinon**  Indien bij ernstige endometriose medicamenteuze therapie faalt, is chirurgie aangewezen.	Conservatieve chirurgie: coagulatie of vaporisatie van de endometriosehaarden tijdens laparoscopie/-tomie
<b>BCFI<sup>6,7</sup></b>	danazol, dydrogesteron, gestrinon, GnRH analoga (leuprorelina), progestagenen (MPA), cyclische OAC.	<u>1<sup>e</sup>lijns</u> : NSAID's <u>2<sup>e</sup>lijns</u> : OAC	Bij vrouwen met subfertiliteit en met bewezen endometriose was een behandeling gedurende 6 maanden met danazol, buserelina, MPA of gestrinon <u>niet meer doeltreffend dan placebo</u> voor wat betreft het aantal zwangerschappen.

NVOG = Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

EHSRE = European Society of Human Reproduction and Embryology

FK = Farmacotherapeutisch Kompas

BCFI = Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie

OAC = orale anticonceptiva,

MPA = medroxyprogesteron acetaat

Bewijsniveau 1a = systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (RCT)

Bewijsniveau 1b = ten minste 1 RCT.

\* behandeling met een GnRH agonist mag tot 6 maanden worden gegeven wegens symptomen van estrogeen depletie en botdeminalisatie. In combinatie met estrogeen-progestageen 'add-back' tot 2 jaar.

\*\* Danazol en gestrinon worden vanwege de androgene bijwerkingen nog zelden toegepast.

Behandeling van endometriose kan zich richten op de endometriose-geassocieerde pijn (dysmenorroe, dyspareunie of chronische pijn in het kleine bekken) of op onvruchtbaarheid door endometriose. Een overzicht van de plaats van de verschillende medicamenten in de behandeling van pijn en infertiliteit door endometriose is weergegeven in tabel 1. Uit het overzicht blijkt dat deze medicamenten niet kunnen worden ingezet om fertiliteit te herstellen. Wat pijn door endometriose betreft, geeft de richtlijn van de ESHRE geen plaatsaanduiding maar meerdere reviews doen dit wel. Bij de behandeling van dysmenorroe zijn NSAID's en cyclische OAC eerste keus. Bij chronische pijn in het kleine bekken worden progestagenen ingezet en laparoscopie. Danazol wordt vanwege androgene bijwerkingen (gewichtstoename, overbeharing, acne, gemoedsstoornissen en, zelden, stemverandering) minder toegepast.<sup>3,6</sup> GnRH kan tot een hypo-estrogene toestand leiden met vasomotore klachten en botafbraak tot gevolg.<sup>2,6,9,23</sup> Dit kan worden tegengegaan door add-on therapie met OAC<sup>2,7</sup>.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Tabel 1 geeft het overzicht van de medicamenten die bij endometriose kunnen worden ingezet. Hieruit blijkt dat gecombineerde orale anticonceptiva (OAC) veelal eerste keus zijn, evenals de progestageen MPA en GnRH analoga. Dit rapport vergelijkt het progestageen dienogest daarom met gecombineerde OACs, progestagenen en GnRH analoga. Aangezien het progestageen MPA het meest wordt genoemd, zal dienogest hiermee worden vergeleken. De meest genoemde GnRH analoog is leuproreline acetaat (LA), dat tevens in de beoordeling wordt meegenomen. MPA en LA zullen in dit rapport als representatief worden beschouwd voor respectievelijk de progestagenen en de GnRH analoga. Danazol wordt minder snel ingezet en wordt daarom niet meegenomen in deze beoordeling.

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de SmPC-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Er werden twee literatuuronderzoeken gedaan. Het eerste literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 03-09-2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: Endometriosis AND (dienogest OR visanne). Dit leverde 8 publicaties op over klinische studies met lage doseringen dienogest. Daarnaast waren er 3 studies uitgevoerd met hoge (20mg/dag) doseringen dienogest. Het EPAR van dienogest geeft aan dat 2 fase 2 en 3 fase 3 studies en een extensie studie zijn uitgevoerd. Het EPAR geeft verder aan dat twee van deze studies vóór 'Good Clinical Practice' (GCP) hebben plaatsgevonden waardoor ze minder bewijskracht hebben en niet worden meegenomen in deze beoordeling. Een 2<sup>e</sup> zoekstrategie was: (endometriosis/drug therapy [MAJR] AND (Gonadotropin-Releasing Hormone" [Mesh] OR "Progestins" [Mesh] OR "Contraceptives, Oral" [Mesh])) NOT dienogest. Deze leverde 62 klinische studies op. Daarnaast zijn 5 recente review artikelen over endometriose gevonden.

De EHSRE richtlijn geeft aan dat het hoogste niveau van bewijs (systematische reviews en meta-analyses van RCTs) bestaat voor hormonale behandelingen als gecombineerde OAC, danazol, gestrinon, MPA, en GnRH analoga. Voor de vergelijking met dienogest is een selectie gemaakt uit de beschikbare literatuur. Tabellen 2a-c geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 2a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	studie-duur	belangrijkste uitkomstmaten	kans op bias?
		aantal	kenmerken				
Strowitzki 2010a (AU19) en (A39700) <sup>9</sup> [4]	multicenter, gerandomiseerd, open, parallel-groep studie	252	leeftijd: 18-45. met pijn door endometriose (graad I-IV) aangetoond door laparoscopie	1dd 2mg oraal <b>dienogest</b> of 1x per maand 3,75 mg i.m. GnRH agonist leuproreline acetaat (LA)	24 weken + 52 weken opvolging	1.verandering van pijn in het kleine bekken tussen uitgangswaarden en het einde v.d. behandeling (VAS) 2. bijwerkingen, labwaarden, botdichtheid, botmarkers, bloedingspatroon	ja, open-label studie
Köhler 2010 A02266 <sup>10</sup> [5]	multicenter, gerandomiseerd, open, parallelgroep	68	gem. leeftijd: resp. 33 of 28 of 35 endometriose (graad I-III) aangetoond door laparoscopie	1dd 1 of 2 of 4 mg <b>dienogest</b>	24 weken	1. verandering in de graad endometriose via rAFS 2. patiënt gerapporteerde dysmenorroe, dyspareunie	ja, open-label studie en loss-to-follow-up
Strowitzki 2010b <sup>11</sup> [6]	multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd	198	leeftijd: 18-45 met endometriose (graad I-IV) aangetoond door laparoscopie	1dd 2mg <b>dienogest</b> of <b>placebo</b>	12 weken	1. absolute verandering in pijn in kleine bekken (VAS) en verandering in inname van analgetische middelen 2. B&B pijn schaal scores;kwaliteit van leven (SF-36), CGI schaal en studiestop door gebrek aan effectiviteit.	nee
Harada 2008 <sup>12</sup>	multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd	100	gem. leeftijd: 31-32. endometriose aangetoond door laparoscopie/laparotomie, matige tot ernstige dysmenorroe	1dd OAC (ethinyl-estradiol 0,035 mg & norethisteron 1mg) voor 21 dagen met <b>placebo</b> of 28 dagen <b>placebo</b>	16 weken	1. de reactie van de patiënt op de behandeling van door endometriose veroorzaakte dysmenorroe (VRS meting). 2. metingen in VAS, VRS, klinische evaluatie, grootte van de ovariële endometrioma en kleine bekken induratie	nee
Harrison 2000 <sup>13</sup>	Gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd	100	leeftijd: 20-39 endometriose aangetoond door laparoscopie	1dd 50 mg <b>MPA</b> of <b>placebo</b>	12 weken	1. AFS fases van endometriosis en scores tussen uitgangswaarden en 2 <sup>e</sup> laparoscopie	nee
Crosignani 2006 [10] <sup>16</sup>	multicenter in Europa, Azië, Latijns-Amerika en Nieuw Zeeland, gerandomiseerd, enkelvoudig geblindeerd.	300	leeftijd: 18-49 endometriose aangetoond door laparoscopie	<b>DMPA</b> 104 mg s.c.1x per 3 maanden of 3,75 mg <b>LA</b> per maand of 1x/3 mnd. 11,25 mg	6 maanden met 12 maanden opvolging	1. vermindering van pijn (B&B) na 6 maanden t.o.v. uitgangswaarden. 2. kwaliteit van leven (QOL), EHP-30, SF-36, PSQ.	ja, enkelvoudig geblindeerd

(D)MPA = (depo) medroxyprogesteron acetaat

LA = leuproreline acetaat, OAC= orale anti-conceptiva

B&B = het door artsen bijgehouden aangepaste Biberoglu en Behrmann profiel van ziekte-ernst, welke zowel de symptomen kleine bekken pijn, dysmenorroe en dyspareunie omvat als de fysieke bevindingen als gevoeligheid en verharding van bindweefsel.

r-AFS score = classificatie van endometriotische lesies; EHP-30: pijn, emotioneel welzijn, zelfbeeld, en geslachtsgemeenschap; SF-36: fysiek functioneren, "fysieke rollen", en sociaal functioneren; VRS = 'verbal rating schale', deze beoordeelt pijn op hoe beperkt het vermogen is om te werken en op de behoefte aan analgetica (gebaseerd op het aantal dagen).

---

CGI = 'clinical global impressions' schaal; PSQ = 'patient satisfaction questionnaire'

Statistische toetsen: non-inferioriteits analyse in Strowitzki 2010a; chi square test in Köhler 2010; Roehmel procedure en Gerlinger analyse in Strowitzki 2010b; 80% power om 1,2-punt verschil in gem. verandering in dysmenorroe score te bepalen. t-test en Wilcoxon in Harada 2008; Unpaired t-test, chi-square, marginale homogeneiteits test in Harrison 2000; non-inferioriteits ANOVA, Kruskal-Wallis en chi-squared in Crosignani 2006.

---

### **Tabel 2.b Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Regidor 2001 [8] <sup>15</sup>	deze studie is uitgevoerd bij een andere patiëntenpopulatie (nl. patiënten die eerst met chirurgie zijn behandeld)
studie Schaff 2006 [9] <sup>14</sup>	Deze studie heeft dezelfde opzet als de Crosignani studie, maar is uitgevoerd in de VS en Canada i.p.v. Europa, Azië, Latijns-Amerika en Nieuw Zeeland.

---

### **Tabel 2.c Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis	Prentice et al. Cochrane 2009 <sup>21</sup>
richtlijn ESHRE	Het NVOG verwijst naar deze Europese richtlijn <sup>2</sup>

---

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van dienogest is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3a Gunstige effecten**

##### **Uitkomstmaten.**

De EMA geeft geen richtlijn wat betreft geschikte uitkomstmaten voor endometriose. In dit rapport zal de werkzaamheid beoordeeld worden aan de hand van fysieke pijn: "endometriosis-associated pelvic pain" (EAPP), Biberoglu and Behrman (B&B schaal voor pijn in het kleine bekken, dysmenorroe en dyspareunie), de kwaliteit van leven (SF-36) en pathologische onderzoeken als de ernst en het aantal endometriotische lesies (middels de r-AFS) en het volume van endometrioma.

##### **r-AFS score (classificatie van endometriotische lesies)**

De AFS classificatie is een classificatie in scores en stadia door de "American Fertility Society". Deze organisatie heet nu de "American Society for Reproductive Medicine" (ASRM) waardoor de classificatie voortaan r- ASRM heet. De score heeft een bereik van 0-16 en de stadia zijn als volgt ingedeeld:

Stadium I = Minimale ziekte, gekenmerkt door een aantal oppervlakkige lesies

Stadium II = Milde ziekte, gekenmerkt door een groter aantal lesies, soms diep

Stadium III= Matige ziekte, vele diepe lesies, kleine lesies aan een of beide eierstokken, enige dunne verklevingen,

Stadium IV= Ernstige ziekte, veel diepe lesies, grote lesies in een of beide eierstokken, veel verklevingen, soms ook utero-rectale verklevingen

##### **Biberoglu and Behrman (B&B)**

Het scoringssysteem van Biberoglu and Behrman (1981) is een subjectieve beoordelingsschaal (1 = licht; 2 = matig; 3 = ernstig) gebaseerd op de patiënt haar eigen beoordeling van de pijn en op gynaecologisch handmatig onderzoek (palpatie) door de aangewezen arts. Onderdelen zijn dysmenorroe, dyspareunia, niet-menstruele pijn in het kleine bekken, gevoeligheid in het kleine bekken en genitale induraties. De samengestelde score heeft een bereik van 0-15.

## Evidentie.

**Tabel 4a. Effecten van dienogest, leuproreline acetaat (LA) en depot MPA (DMPA) bij patiënten met endometriose op de uitkomstmaat pijn in het kleine bekken en de B&B score bij patiënten met endometriose**

	absolute verandering van pijn in het kleine bekken (VAS)	p	B&B score gem. verandering in 'composite score'	p	afname van het percentage vrouwen met zeer ernstige symptomen	p
<i>studie Strowitzki 2010a</i>						
24 weken						
dienogest (n = 124)	60 -> 13 = 47	n/a			12,2% -> 0	n/a
LA (n = 128)	58 -> 12 = 46	n/a			6,3% -> 0	n/a
p dienogest vs LA	equivalentie					
	<0,0001					
<i>Crosignani 2006 [10]<sup>6</sup></i>						
6 maanden + 12 maanden follow-up						
DMPA (n = 153)	verbetering op alle 5 de onderdelen	n/a	9,3 -> 3 = -6,3 (6 mnd) 9,3 -> 2,7 = -6,6 (18 mnd)	<0,001	n/a	
LA (n = 146)	verbetering op alle 5 de onderdelen	n/a	9,8 -> 2,5 = -7,3 (6 mnd) 9,8 -> 3,7 = -6,1 (18 mnd)	<0,001	n/a	
p DMPA vs LA	equivalentie					
	<0,0001					
LA = leuproreline acetaat DMPA = depot vorm van medroxyprogesteron acetaat B&B score = het door artsen bijgehouden aangepaste Biberoglu en Behrmann profiel van ziekte-ernst, welke zowel de symptomen kleine bekken pijn, dysmenorroe en dyspareunie omvat als de fysieke bevindingen als gevoeligheid en verharding van bindweefsel. n/a = 'not available'						

Pijn door endometriose (pijn in het kleine bekken, dysmenorroe, dyspareunie) Tabel 4a geeft een overzicht van de directe vergelijkingen tussen dienogest en LA en tussen DMPA en LA. De Strowitzky 2010a studie toont dat de effectiviteit van dienogest op de uitkomstmaten "absolute verandering van pijn in het kleine bekken", het profiel van de B&B score, overeen komt met de effectiviteit van LA.<sup>9</sup> De Crosignani studie vergelijkt LA met depo-MPA. Uit de vergelijking blijkt dat beide middelen na 6 maanden behandeling overeenkomen op de samengestelde uitkomstmaat 'verbetering van dysmenorroe, dyspareunie, pijn in het kleine bekken & gevoeligheid in het kleine bekken' en op de verandering in de samengestelde B&B score.<sup>16</sup>

**Tabel 4b. Effecten van dienogest en orale anticonceptiva op de uitkomstmaten pijn in het kleine bekken en dysmenorroe in placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met endometriose**

	<i>studie Strowitzky 2010b<sup>11</sup></i>			<i>studie Harada 2008<sup>12</sup></i>		
	2mg dienogest (n = 102)	placebo (n = 96)	p	OAC (n = 51)	placebo (n = 49)	p
absolute verandering in EAPP (VAS, mm) t0 ->t12 weken	57 -> 30 = -27	57 -> 42 = -15	<0,0001	n/a	n/a	
meting van pijn door dysmenorroe (VAS) t0-> t24 weken	n/a	n/a		59 -> 28 = -31	56 -> 46 = -10	<0,0001
meting van pijn in het kleine bekken die niet gerelateerd is aan de menstruatie t0 -> t24 weken	n/a	n/a		27 -> 19 = -8	23 -> 21 = -2	=0,256

OAC = orale anticonceptiva. De OAC in deze studie was ethinylestradiol plus norethisteron.

EAPP = "endometriosis-associated pelvic pain"

t= tijdstip

n/a = 'not available'



De uitkomstmaat EAPP (pijn in het kleine bekken door endometriose) maakt geen onderscheid in dysmenorroe en chronische pijn in het kleine bekken. Tabel 4.b toont dat de algehele daling van pijn in het kleine bekken significant groter is bij dienogest behandeling t.o.v. placebo behandeling. Voor orale anticonceptiva is wel een significante daling gevonden voor de pijn door dysmenorroe t.o.v. placebobehandeling, maar de niet-menstruele pijn in het kleine bekken was niet significant gedaald.

**Tabel 5. Effecten van dienogest, MPA en orale anticonceptiva op klinisch pathologische uitkomstmaten in onderzoek bij patiënten met endometriose**

	<i>afname van de gemiddelde rAFS score of % patiënten met een daling van de rAFS score</i>	<i>p</i>	<i>percentage patiënten met rAFS fase 0 voor en na behandeling</i>	<i>P</i>	<i>afname in het mediane volume v. endometrioma (in mL) vóór en na 16 weken</i>	<i>p</i>
<i>studie Köhler 2010<sup>10</sup></i>						
<i>24 weken</i>						
<i>2 mg dienogest (n=29)</i>	11,4 -> 3,6 = -7,8	< 0,001	0 -> 26,3% (= 5/19)**	n/a	n/a	
	n/a					
<i>studie Harrison 2000<sup>13</sup> *</i>						
<i>12 weken</i>						
<i>50 mg/dag MPA (n=47)</i>	voor 55% (=26/47) van de patiënten daalde de rAFS score	n/a	0 -> 28% (=13/47)	< 0,0001	n/a	
<i>placebo (n=43)</i>	voor 63% (=27/43) van de patiënten daalde de rAFS score	n/a	0 -> 42% (=18/43)	< 0,0005	n/a	
<i>p tussen MPA en placebo</i>	n/a		< 0,77			
<i>studie Harada 2008<sup>12</sup></i>						
<i>orale anti-conceptiva (OAC) (n=51)</i>	n/a		n/a		14,7 -> 7,6 = -7,1	< 0,0001
<i>placebo (n=49)</i>	n/a		n/a		14,6 -> 9,9 = -4,5	= 0,0172
<i>p tussen OAC en placebo</i>	n/a		n/a		= 0,0378	

% = percentage

n/a = 'not available'

Het gebruikte orale anticonceptiva= ethinylestradiol plus norethisteron

rAFS-score= classificatie van de fase van de endometriose (scores van 1-5, 6-15, 16-40 en 41-150 komen resp. overeen met geen (fase 0), minimale (fase I), milde (fase II), matige (fase III) en ernstige (fase IV) endometriose).

\* 12 weken behandeling, de 2e laparoscopie vond plaats na 16-24 weken

\*\* In de Köhler studie ontbreken de gegevens voor 5 van de 24 patiënten die de therapie afmaakten.

### Klinisch pathologische uitkomstmaten (tabel 5)

Klinisch pathologisch relevante uitkomstmaten zijn de ernst en het aantal endometriotische lesies (middels de r-AFS score) en classificering van het volume van endometrioma. De verandering in de rAFS score is gemeten voor dienogest in een open-label studie en voor MPA in vergelijking tot placebo. De in de studie gebruikte dosering van MPA lag enigszins hoger dan de in de SmPC tekst aangeraden dosering voor de behandeling van endometriose (nl. 50 mg/dag i.p.v. 10 mg 3x daags). Het is onduidelijk waarom de gegevens ontbreken van 5 van de 24 patiënten die de therapie afronden. Na 24 weken behandeling met 2mg/dag dienogest nam de rAFS score af van 11,4 naar 3,6 (p<0,001).<sup>10</sup> De Harrison studie toonde een afname in de rAFS score voor 55% van de patiënten in de MPA-arm t.o.v. 63% van de patiënten in de placebo-arm.<sup>13</sup> Op basis van de rAFS fase indeling had na 24 weken dienogest behandeling in de Köhler studie 26,3% van de patiënten de classificatie 'geen endometriose'. Na 12 weken had 28% van de patiënten in de MPA arm van de

Harrison studie deze classificatie ( $p < 0,0001$ ) t.o.v. 44% in de placebo-arm ( $p < 0,0005$ ). Het verschil tussen de placebo en MPA arm was niet significant ( $p < 0,77$ ). Samenvattend, de afname van de rAFS score door dienogest behandeling is overeenkomstig effectief als behandeling met MPA of placebo. In de literatuur wordt aangegeven dat 17-29% van de lesies vanzelf verdwijnen, 24-64% verergeren en 9-59% stabiel blijven.<sup>3</sup>

Wat het volume van endometrioma betreft, toonde een 6 maanden behandeling met orale anticonceptiva (OAC) wel een statistisch significante afname t.o.v. placebo behandeling.<sup>12</sup> Dus er is een aanwijzing dat OAC behandeling het volume van endometrioma doet afnemen. Maar uit de indirecte vergelijking blijkt dat het effect van dienogest op de ernst en het aantal endometriotische lesies overeen komt met placebobehandeling.

**Tabel 6. Effecten van dienogest op de kwaliteit van leven in vergelijking tot DMPA en LA bij patiënten met endometriose**

	studie Strowitzki 2010a <sup>9</sup> 24 weken			studie Crosignani 2006 <sup>6</sup> , 26 weken		
	dienogest (n = 124)	LA (n = 128)	p van dienogest t.o.v. LA	DMPA (n = 136)	LA (n = 138)	p van DMPA t.o.v. LA
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
<i>kwaliteit van leven (SF-36)</i>	SF-36 fysieke verbetering: 41 -> 51,6 =+10	SF-36 fysieke verbetering: 44 -> 51 =+7,1	n/a	verbetering in fysiek functioneren, fysieke rol, sociaal functioneren	verbetering in fysiek functioneren, fysieke rol, sociaal functioneren	n/a
<i>p score</i>				n/a	n/a	
<i>kwaliteit van leven (EHP-30)</i>	n/a	n/a		verbetering op alle onderdelen	verbetering op alle onderdelen	n/a
<i>p score</i>				<0,001	=0,002	
<i>kwaliteit van leven (PSQ)</i>	n/a	n/a		verbetering in emotionele en fysieke gezondheid	verbetering in emotionele en fysieke gezondheid	n/a
<i>p score</i>				<0,006	<0,006	

DMPA= depot vorm van medroxyprogesteron acetaat  
 LA= leuproreline acetaat  
 EHP-30= Vooraf aangeduid: emotioneel welzijn, zelfbeeld, en geslachtsgemeenschap. Verder: sociale ondersteuning en gevoel van zelfbeschikking.  
 SF-36= fysiek functioneren, "fysieke rollen", en sociaal functioneren  
 PSQ= 'patient satisfaction questionnaire'  
 n/a= 'not available'

Kwaliteit van leven (tabel 6) Na 24 weken behandeling verbeterde het SF-36 domein "fysieke gezondheid" 10 punten in de dienogest arm versus 7 punten in de LA arm. De stijging in het SF-36 domein "mentale gezondheid" toonde een geringere stijging. Dit was 3,3 punten in de dienogest arm en 1,9 punten in de LA arm.<sup>9</sup> Dus de effectiviteit van dienogest op de kwaliteit van leven komt overeen met de effectiviteit van LA. De effectiviteit van LA op de kwaliteit van leven is direct vergeleken met die van DMPA middels de SF-36, EHP-30 en PSQ vragenlijsten. Hieruit bleek dat de effectiviteit van beide middelen op de kwaliteit van leven overeen komt.

## Conclusie.

Dienogest is effectief in het verminderen van endometriose-geassocieerde pijn in het kleine bekken en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Deze effectiviteit komt overeen met behandeling met een van de overige toegepaste progestagenen of GnRH analoga. Net als de progestageen MPA is dienogest niet aangetoond effectiever dan placebobehandeling in het verminderen van de ernst en het aantal endometriotische lesies. Bij dysmenorroe komt de effectiviteit van gecombineerde orale anticonceptiva overeen met die van progestagenen en GnRH analoga.

## 3b Ongunstige effecten

### Evidentie.

Tabel 4. Bijwerkingen van dienogest en vergeleken behandelingen

	<i>dienogest</i>	<i>MPA</i>	<i>LA</i>	<i>cyc. OAC.</i>
meest frequent	-toename van gewicht -aandoeningen aan maag/darmstelsel. -doorbraak-bloedingen -pijnlijke borsten -amenorroe -depressieve stemming -acné -alopecia -hoofdpijn -asthenie	-toename van gewicht -aandoeningen aan maag/darmstelsel. -verandering van libido -hoofdpijn -libidoverlies -abnormale leverfunctie-waarden - amenorroe - acné	-toename van gewicht -abnormale leverfunctie-waarden -depressieve stemming -alopecia -asthenie	-toename van gewicht -aandoeningen aan maag/darmstelsel. -pijnlijke borsten -depressieve stemming -hoofdpijn
ernstig	-anemie -stoornissen in het autonome zenuw stelsel -hypotensie -dyspnoe	-versnelde groei van mamma-tumoren bij vrouwen <35 jr. -verlies van botmassa	-tachycardie -syncope -verlies van botmassa	-overgevoeligheid

\* de SmPC van MPA toonde geen MPA specifieke bijwerkingen, maar de bijwerkingen voor alle progestagenen (als lynestrenol) zonder vermelding van frequenties. Naast SmPC teksten is het Informatorium Medicamentorum gebruikt.

### Progestagenen

Vaak voorkomende bijwerkingen van dienogest zijn hoofdpijn en doorbraakbloedingen. De SmPC tekst van dienogest geeft aan dat bij de meerderheid van de patiënten die met dienogest behandeld worden, de ovulatie wordt geremd. Bij het merendeel van de vrouwen normaliseert de menstruele cyclus zich binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met dienogest. Of dit zich vertaalt in een grotere vruchtbaarheid is niet aangetoond. Verder komt de bijwerking amenorroe (het langer dan 6 maanden uitblijven van de menstruatie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd) veel voor bij behandeling met dienogest net als bij behandeling met een van de overige toegepaste progestagenen.

Als gevolg van verlaagde estradiolspiegels kunnen progestagenen een effect hebben op botdichtheid. Voor DMPA (Provera 5 en 10mg) is dit onderzocht en is een gering effect gevonden

(gemiddelde afname was niet significant in de heup, maar wel in de 'lumbar spine' nl. 1,0;  $p < 0,001$ ).<sup>16</sup> Voor dienogest zijn geen lange termijn gegevens op de botdichtheid beschikbaar, maar gedurende een behandeling met dienogest van 24 weken werd geen afname in botdichtheid gevonden.<sup>9</sup>

Androgene bijwerkingen (zoals acné, haaruitval, zwaardere stem) komen voor bij bepaalde progestagenen (bv. lynestrenol) met androgene eigenschappen. De androgene bijwerkingen acné en alopecia blijken ook bij dienogest vaak voor te komen (zie tabel 4). De bijwerkingen van de progestagenen komen voor het merendeel overeen.

#### GnRH analogen (als LA)

LA kan hypo-estrogene bijwerkingen hebben en de botdichtheid doen dalen (gemiddelde afname na 6 maanden was 1,65 in de heup en 3,95 in de 'lumbar spine').<sup>14</sup> GnRH analogen geven een verhoogd risico op hypofyse-tumoren.

#### Orale anticonceptiva (OAC)

In vergelijking met progestagenen treedt amenorroe en afname van de botdichtheid minder tot niet op bij behandeling met OAC. Net als bij progestageen behandeling kunnen doorbraakbloedingen ook optreden bij behandeling met OAC.<sup>2</sup>

#### **Discussie.**

De bijwerkingen van progestagenen verschillen met name van cyclische gecombineerde orale anticonceptiva in het optreden van amenorroe.

Wat betreft de vermindering in de botdichtheid, valt op dat het aantal patiënten in de dienogest studie waarbij botdichtheid werd gemeten een klein deel was t.o.v. het totale aantal patiënten in de behandelarmen (nl.  $n=21/120$  in de dienogest arm en  $n=29/128$  in de LA arm). Dit is in tegenstelling tot de DMPA studie waarin het merendeel van de patiënten (resp.  $131/153$  en  $131/146$  patiënten uit de DMP en LA armen) werden beoordeeld.

**Conclusie.** De meest voorkomende bijwerkingen van dienogest zijn doorbraakbloedingen en hoofdpijn. Het bijwerkingenprofiel van dienogest komt grotendeels overeen met dat van de overige toegepaste progestagenen. Behandeling met GnRH analoga kent meer ongunstige effecten, met name de hypo-estrogene bijwerkingen en verlaging van de botdichtheid. In tegenstelling tot het bijwerkingenprofiel van progestagenen geven cyclisch gecombineerde orale anticonceptiva geen verhoogde kans op verminderde botdichtheid en is amenorroe geen vaak voorkomende bijwerking.

### 3c1 Ervaring

De ervaring van dienogest als component in combinatiepreparaten is ruim.

**Tabel 7. Ervaring met dienogest en vergeleken behandelingen\***

	<i>Dienogest</i>	MPA/DMPA	LA	<i>cyc. OAC</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	sinds 2008 in Japan op de markt			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		sinds 1969/1973	sinds 1989	sinds 1974

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met dienogest bij behandeling van endometriose is beperkt. De ervaring met overige progestagenen, GnRH analoga en gecombineerde cyclische orale anticonceptiva is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:*

Dienogest: Actieve veneuze trombo-embolische aandoening; Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële en cardiovasculaire aandoeningen, (bijv. hartinfarct, CVA, ischemische hartziekte); diabetes mellitus met vaatafwijkingen; manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zo lang als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd; manifeste of in eerder doorgemaakte levertumoren (goed- of kwaadaardig); manifeste of het vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen; vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.

Overige geneesmiddelen hebben veelal dezelfde contra-indicaties.

LA specifieke contra-indicaties zijn: patiënten met een progressieve hersentumor. OAC kent de volgende contra-indicaties: Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen; ernstige dyslipoproteïnemie; Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie; een voorgeschiedenis van een veneuze trombo-embolische aandoening.

*Specifieke groepen:*

Paediatrische populatie:

Dienogest is niet geïndiceerd bij kinderen voor de menarche. De veiligheid en werkzaamheid van dienogest bij adolescenten (van menarche tot 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld.

Zwangerschap en borstvoeding

Dienogest dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen, omdat er geen noodzaak bestaat om endometriose tijdens zwangerschap te behandelen. Overige middelen dienen ook niet te worden ingezet bij zwangerschap. LA dient niet te worden toegepast op grond van de remmende werking op de hypothalamus/hypofyse/gonade-as en is daarom gecontra-indiceerd bij zwangerschap. MPA heeft vanwege de licht androgene werking een verhoogd risico op masculinisatie van de vrouwelijke foetus.

Tijdens de borstvoeding wordt behandeling met dienogest niet aangeraden. Dit geldt ook voor de overige middelen.

*Interacties:*

Inductoren en remmers van CYP3A4 kunnen het metabolisme van progestagenen beïnvloeden. Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van sommige laboratoriumtesten beïnvloeden. Dit geldt ook voor OAC.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van dienogest, van de overige toegepaste progestagenen, van GnRH analoga en van orale anticonceptiva komen overeen. Deze wordt onder andere beperkt door actieve veneuze trombo-embolische aandoeningen en vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet is vastgesteld. Orale anticonceptiva kunnen verder niet worden ingezet bij een voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.

**3c3 Gebruiksgemak**

**Tabel 8. Gebruiksgemak van dienogest en vergeleken behandelingen**

	<i>dienogest</i>	<i>MPA</i>	<i>LA</i>	<i>cyc. OAC</i>
toedieningswijze	oraal	oraal of i.m.	parenteraal s.c. of i.m.	oraal of pleister
toedieningsfrequentie	1 dd	1 dd of 1x per 3 maanden	1x per maand of 1x per 3 maanden	1 dd (voor 21 dagen) of 2 pleisters per week

Dienogest, MPA en cyclische gecombineerde orale anticonceptiva kunnen 1x per dag worden ingenomen. LA moet 1x per maand of 1x per 3 maanden parenteraal door een specialist aan de patiënt worden toegediend. Indien LA langer dan 6 maanden wordt gebruikt, dienen ook gecombineerde OACs te worden gegeven.

**Conclusie.** Het gebruiksgemak van dienogest, toegepaste progestagenen en cyclische gecombineerde orale anticonceptiva komt overeen.

**3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van pijn door endometriose heeft dienogest een gelijke therapeutische waarde als de overige toegepaste progestagenen. Progestagenen hebben bij de behandeling van chronische pijn in het kleine bekken veroorzaakt door endometriose, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van GnRH analoga. Vanwege de bijwerkingen hebben progestagenen en

GnRH analoga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van cyclische orale gecombineerde anticonceptiva bij de behandeling van door endometriose veroorzaakte dysmenorroe.

#### **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

##### **4a Claim van de fabrikant**

*“Dienogest is een effectief middel bij de behandeling van endometriose. Dienogest reduceert niet alleen de pijnklachten en leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven, maar heeft bovendien een direct effect op de onderliggende pathologie door een significante vermindering van het aantal lesies. De behandeling heeft een lang aanhoudend effect.*

*Na het staken van de behandeling hebben vrouwen weer snel een normaal menstratiepatroon waardoor de kans op zwangerschap toeneemt. Dienogest heeft een gelijke of betere werkzaamheid dan de standaardbehandeling in combinatie met een gunstiger bijwerkingenprofiel.”*

##### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De effectiviteit van dienogest op het verminderen van de pijnklachten in het kleine bekken komt overeen met de effectiviteit van de overige toegepaste progestagenen (als MPA) en met GnRH analoga (als LA). MPA en LA hebben een vergelijkbare verbetering in de kwaliteit van leven als dienogest. Bij dysmenorroe komt de effectiviteit van gecombineerde orale anticonceptiva overeen met die van progestagenen en GnRH analoga. Uit een indirecte vergelijking blijkt dat de significante vermindering van het aantal lesies door dienogest behandeling, overeenkomt met het effect van placebobehandeling. Het merendeel van de vrouwen heeft binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met dienogest weer een normaal menstratiepatroon. Maar of dit leidt tot een hogere vruchtbaarheid is niet aangetoond. Daarnaast komt de bijwerking amenorroe (zeer vaak (1,7% - 28%) voor, wat inhoudt dat veel vrouwen bij dienogest behandeling voor ten minste 6 maanden geen menstruatie meer hebben en daardoor juist een verminderde kans op zwangerschap. Dienogest heeft bij dysmenorroe door endometriose een overeenkomstige werkzaamheid als de overige behandelingen (gecombineerde orale anticonceptiva, progestagenen en GnRH analoga), maar gecombineerde orale anticonceptiva hebben minder bijwerkingen dan de overige middelen.

## 5. Literatuur

1. SmPC dienogest (Visanne®) 21 december 2009.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* 2005; 10:2698-2704.
3. Giudice L.C. Endometriosis *The New England Journal of Medicine* 2010; 326:2389-98.
4. European Network on Endometriosis. Endometriosis Community Gateway. <http://www.endonetwork.eu/Gateway/>. Download februari 2010
5. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1787-1797
6. Medicamenteuze behandeling van endometriosis. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999.
7. Medicamenteuze behandeling van dysmenorroe. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006.
8. Hormonen en stofwisseling / Middelen bij endometriose. *Farmacotherapeutisch Kompas*.
9. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et. al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010a; 25; 633-41.
10. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108:21-25.
11. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med.* 2010b; 151:193-198.
12. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertility & Sterility* 2008; 90:1583-88.
13. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74:24-30.
14. Schlaff D, Carson S, Luciano A et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85:314 -25.
15. Regidor P, Regidor M, Schmidt M et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynesterol in the treatment of severe endometriosis *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:202-209.
16. Crosignani P, Luciano A, Ray A et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Human Reprod.* 2006b;21;1;248-256,
17. SmPC leuprorelineacetaat, 27 juli 2010 (LA)
18. SmPC lynestrenol, 15 oktober 2008
19. SmPC medroxyprogesteronacetaat, 12 februari 2009
20. Informatorium Medicamentorum 2010 KNMP Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers.
21. Prentice A, Deary A, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
22. Mounsey A. L. Wilgus A, Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis. *American Family Physician* 2006; 74:594-600.
23. *Farmacotherapeutisch Kompas; Hormonen en stofwisseling / Middelen bij endometriose.*

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/02/30 Hormonen en stofwisseling / Progestagenen van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

##### Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>Dienogest</i>	<i>Lynestrenol</i>	<i>MPA (Provera)</i>	<i>LA (Lucrin)</i>	<i>gecombineerde orale anticonceptie (Microgynon 30)</i>
prijs*	€36,56/28st	±€2,80/30st	€6,84/30st (10mg/tablet)	€184,07 (3,72mg) €552,22 (11,25mg)	±€5,10/63st
kosten per 28 dagen	€36,56	±€2,62	€19,15	€168,98	±€1,70

\*Bron: Z-index. [September, 2010.]

#### CFH-advies

Op basis van directe en indirecte vergelijkingen komt de effectiviteit van dienogest bij de behandeling van pijn door endometriose overeen met de effectiviteit van de overige progestagenen. Eerste keus voor de behandeling van dysmenorroe door endometriose zijn gecombineerde orale anticonceptiva vanwege het gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van de overige toepasbare middelen. Bij chronische pijn in het kleine bekken zijn progestagenen de aangewezen eerstekeus. Op basis van (deels irreversibele) bijwerkingen komen GnRH analoga en antihormonen respectievelijk op een 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> plaats in de behandeling.

#### Preparaattekst

Hoofdstuk: 14/02/30 Hormonen en stofwisseling / Progestagenen

Stofnaam: dienogest

Merknaam: Visanne®

Fabrikant: Bayer Schering Pharma

Samenstelling: tablet 2mg voor oraal gebruik

ATC-code: G03D...

Vergoedingsstatus: nog niet vastgesteld

bijlage 2: nog niet vastgesteld

#### Eigenschappen:

Steroid met progestagene en anti-androgene werking.

##### *Kinetische gegevens*

Resorptie: snel en vrijwel volledig.  $T_{max}$  = ca. 1,5 uur. F = ca. 91%. Vd = ca. 0,57 l/kg. Eiwitbinding: 90% (albumine). Metabolisering: snel, voornamelijk via CYP3A4 tot grotendeels inactieve metabolieten. Eliminatie: ca. 75% met de urine, ca. 25% met de feces.  $T_{1/2}$  = 14 uur.

#### Indicaties:

Endometriose.

#### Contra-indicaties:

Ernstige leverfunctiestoornissen of (anamnestische) levertumoren. Trombo-embolische aandoeningen, (anamnestische) arteriële en cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus met vaatafwijkingen. Onverklaarde vaginale bloedingen. Manifeste of vermoedelijke geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen.

**Zwangerschap/Lactatie:**

*Teratogenese:* Bij de mens, onvoldoende gegevens. Bij dieren geen aanwijzingen voor schadelijkheid. *Advies:* Gebruik ontraden.

*Overgang in de moedermelk:* Onbekend (bij de mens), ja (bij dieren). *Farmacologisch effect:* Geslachtshormonen kunnen de groei van sommige hormoonafhankelijke weefsels bevorderen. *Advies:* Het geven van borstvoeding wordt ontraden.

**Bijwerkingen:**

Zeer vaak (> 10%): doorbraakbloedingen, met name tijdens de eerste drie therapiemaanden. Vaak (1-10%): toename gewicht, maag-darmstoornissen zoals misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, licht opgeblazen gevoel. Gevoeligheid van de borsten, ovariumcyste, opvliegers, uterien/vaginaal bloedverlies. amenorroe. Hoofdpijn, migraine, verandering libido, nervositeit, depressieve stemming, prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, asthenie, slaapstoornis. Acne, alopecia. Rugpijn. Soms (<1%): Anemie. Stoornissen in het autonome zenuwstelsel. Aspecifieke stoornis van het circulatoir systeem. Hypotensie. Dyspnoe. Droge huid, droge ogen, jeuk, hirsutisme, onychoclasia, roos, dermatitis, pigmentstoornis. Vulvovaginale droogheid, vaginale candidiasis, atrofische vulvovaginitis. Fibrocystische borstaandoening. Oedeem. Botpijn, spierspasmen.

**Interacties:**

Leverenzyminducerende stoffen zoals barbituraten, hydantoïnerivaten, rifampicine en carbamazepine zouden de werkzaamheid kunnen verminderen. Inductoren en remmers van CYP3A4 kunnen het metabolisme van progestagenen beïnvloeden.

**Waarschuwingen/Voorzorgen:**

Vóór instellen van de therapie een grondig algemeen en gynaecologisch onderzoek instellen, vervolgens regelmatig controleren. Vóór instellen van de therapie elke vorm van hormonale anticonceptie staken; als anticonceptie noodzakelijk is, een niet-hormonale anticonceptie methode toepassen. Regelmatig is controle nodig bij hypertensie, nierfunctiestoornissen, astma, epilepsie en migraine in verband met mogelijke vochtretentie en bij diabetes mellitus wegens verminderde glucosetolerantie; tevens is controle aangewezen bij sikkelcelhemoglobinopathie, omdat bij infecties of zuurstoftekort trombo-embolie kan optreden. Bij geringste tekenen van trombose, sterke bloeddrukstijging en bij abnormale leverfunctiewaarden de toediening staken. Voorzichtigheid is geboden bij bepaalde vormen van ernstige depressiviteit. Bij predispositie voor melasma direct zonlicht vermijden. Bij pijn in de bovenbuik of leververgroting dient de mogelijkheid van leveradenomen in de diagnosestelling te worden betrokken. Persisterende ovariële follikels kunnen voorkomen bij gebruik. Mogelijk een licht verhoogd risico op borstkanker. Door daling van endogene estrogeenspiegels minder geschikt voor patiënten met een verhoogd risico op osteoporose. Bij opsturen van pathologisch-anatomisch materiaal moet progestageengebruik worden gemeld. Het gebruik kan bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden.

**Dosering:**

Eénmaal per dag 1 tablet. De behandeling kan worden gestart op elke dag van de menstruele cyclus en dient zonder pauze te worden voortgezet. Bij het vergeten innemen van één of meerdere tabletten of bij braken en diarree binnen 3-4 uur na inname dient de vrouw één tablet in te nemen zodra zij zich dit herinnert; de dag daarna dient zij door te gaan met het normale doseringsschema.

De tablet elke dag rond dezelfde tijd innemen.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: **dienogest (Visanne®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 8 november 2010 en 20 december 2010

### 8 november 2010

#### 2. Uitvoeringstoets nieuwe dossiers

*b. Dienogest (Visanne®; 1B; Endometriose) CFH 76/2048*

##### Inleiding

In combinatie met estradiol is het progestageen dienogest al in de handel als het anticonceptivum Qlaira®. Nu is dienogest onlangs als monopreparaat geregistreerd bij de indicatie endometriose. De aanvrager heeft een rechtstreeks vergelijkende studie gedaan met leuproreline acetaat. Tevens zijn indirecte vergelijkingen met medroxyprogesteronacetaat (als enige goed onderzochte representant van de klasse van de progestagenen) en met orale anticonceptiva opgenomen in het conceptrapport. De voornaamste gerapporteerde uitkomstmaten zijn de effecten op de pijn in het kleine bekken en op dysmenorrhoe. De fabrikant claimt met name het verdwijnen van de endometriotische laesies. Tevens wordt een sneller herstel van de vruchtbaarheid geponeerd. Deze twee tezamen zouden een 1B positie moeten rechtvaardigen. Het secretariaat meent dat het effect op de pijn wel is vastgesteld, maar het verdwijnen van de laesies acht zij niet bewezen. Voorts concludeert het secretariaat op basis van een indirecte vergelijking dat het effect van dienogest vergelijkbaar is met dat van de overige progestagenen.

Een clustering met overige progestagenen ligt dan ook voor de hand. Op historische gronden zijn er in het verleden verschillende clusters met progestagenen gedefinieerd. Deze waren onder meer gebaseerd op structuurkenmerken. Dienogest zou goed passen in cluster DCAO, waarin ook lynestrenol en norethisteronacetaat zijn opgenomen (19-nortestosteronderivaten).

##### Discussie

##### FT-rapport

De CFH kan zich goed vinden in de in het conceptrapport gepresenteerde afwegingen. Leuprorelineacetaat wordt niet gezien als de standaardtherapie. Wat betreft het herstel van een normale cyclus na staken van het gebruik wenst de CFH nadere gegevens over welk percentage vrouwen na twee maanden weer een normale cyclus heeft en hoe hoog het percentage is van de vrouwen die nog langere tijd amenorrhoe hebben. Het is niet aangetoond dat dienogest de vruchtbaarheid sneller herstelt dan de overige behandelingen. Het conceptrapport kan met de aangegeven wijzigingen voorgelegd worden aan de belanghebbende partijen.

##### CFH-rapport

Het CFH rapport is qua formulering nog niet eenduidig. De CFH ondersteunt evenwel de redenering achter de voorgestelde clustering. Wel wil de CFH een aangepaste versie met track changes terugzien in de stukken ter kennisneming van de komende vergadering.

### 20 december 2010

#### Agendapunt 12

*Dienogest (Visanne®; 1B; Endometriose ) CFH 165/10*

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Dienogest is een progestageen en is in combinatie met estradiol (Qlaira®) al enige tijd op de Nederlandse markt voor anticonceptie. Als monopreparaat is dienogest onlangs geregistreerd voor de behandeling van endometriose. Bij de behandeling van endometriose kan onderscheid worden gemaakt tussen dysmenorrhoe, chronische pijn in het kleine bekken en infertiliteit. Het FT-rapport

Docnr.2011025059

Zaaknr.29115757

richt zich op dysmenorroe en chronische pijn in het kleine bekken met de overige toegepaste progestagenen. Daarnaast wordt, voor de plaatsbepaling in het CFH-advies, tevens vergeleken met GnRH- analoga en met gecombineerde orale anticonceptiva. De fabrikant claimt dat dienogest een therapeutische meerwaarde heeft, omdat het een direct effect heeft op de onderliggende pathologie door een significante vermindering van het aantal laesies. Verder hebben vrouwen na het staken van de behandeling snel weer een normaal menstruatiepatroon, waardoor de kans op zwangerschap toeneemt. Verder claimt de fabrikant minder bijwerkingen bij een dienogest behandeling ten opzichte van behandeling met een van de overige progestagenen. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B.

Het secretariaat oordeelt dat het effect op de onderliggende pathologie niet bewezen is. De claim voor de zwangerschap klinkt plausibel, maar het wordt niet met data ondersteund dat met de terugkeer van de menstruatie ook de vruchtbaarheid direct op het uitgangsniveau terugkeert. Dienogest heeft vergelijkbare bijwerkingen als de andere progestagenen. Dat minder afname van "bone mineral density" (BMD) zou optreden bij dienogest behandeling is niet voldoende aangetoond.

#### Discussie

Het bewijs voor een mogelijk effect op endometrische laesies is minder sterk, door de hoge uitval in de studie en ontbrekende gegevens. Het flowdiagram in het artikel toont dat van de 29 patiënten in de dienogest-arm, er 5 patiënten waren uitgevallen. Maar de gepubliceerde percentages zijn representatief voor slechts 19 in plaats van 24 patiënten en deze percentages komen niet overeen met een figuur waarnaar in de publicatie wordt verwezen. De fabrikant heeft aangegeven dat de gegevens voor 2 van 21 patiënten ontbreken.

Omdat de fabrikant geen directe vergelijkende studies heeft aangeleverd, is in het FT-rapport een indirecte vergelijking gemaakt met overige progestagenen als MPA en orale anticonceptiva. De Commissie kan zich vinden in deze indirecte vergelijking en de conclusies hiervan.

De Commissie is van mening dat het gebruiksgemak van toediening 1 keer per drie maanden versus een dagelijkse orale inname niet met elkaar te vergelijken is en dat het per patiënt verschillend is hoe het gebruikersgemak wordt ervaren.

#### Brief

De Commissie adviseert niet in te gaan op de reactie van de fabrikant waarin zij de CFH onzorgvuldig gedrag aanrekenen. De reactie op deze passage wordt uit de brief gehaald.

#### Besluit

Het besluit van de Commissie is dat bij de behandeling van endometriose dienogest een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de overig toegepaste progestagenen. Als combinatiepreparaat komen de indicatiegebieden van dienogest overeen met die van andere progestagenen. Het advies luidt opname op bijlage 1A.