

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et motifs des conclusions

Le CHMP a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous, datée du 10 octobre 2013, concernant les contraceptifs hormonaux associés contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol.

1 – Résumé général de l'évaluation scientifique

Les médicaments contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol sont autorisés dans l'Union européenne en tant que contraceptifs hormonaux associés (CHA). Ce sont des associations de différentes doses d'éthinylestradiol (EE) ou d'estradiol (E2).

En février 2013, l'Agence française des médicaments (ANSM) a mis en œuvre une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, sur la base du fait que le rapport bénéfice/risque de ces contraceptifs hormonaux associés était devenu défavorable dans l'indication de contraception actuellement autorisée, en raison de l'augmentation du risque de thromboembolie (TE), et qu'il était donc de l'intérêt de l'Union de transmettre l'affaire au PRAC. Le PRAC a été invité à formuler une recommandation sur la question de savoir si les médicaments contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol, associées à un oestrogène (éthinylestradiol ou estradiol), doivent être restreints et/ou s'il convient de prendre une ou plusieurs autre(s) mesure(s) réglementaire(s).

Le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les points de vue exprimés lors d'une réunion d'experts *ad hoc* sur l'efficacité et la sécurité des CHA, en particulier en ce qui concerne le risque de thromboembolie.

Les événements thromboemboliques sont des événements indésirables, qui surviennent en général dans une veine de la jambe (thrombose veine profonde, TVP). Si le diagnostic n'est pas posé et qu'aucun traitement n'est instauré ou si des symptômes clairs de thrombose ne sont pas identifiables, le caillot peut remonter dans les poumons (embolie pulmonaire, EP) ou le cerveau (embolie cérébrale, EC). Une erreur de diagnostic est possible, car la TE présente des symptômes diffus et est un événement rare dans une population de femmes jeunes et en bonne santé. Globalement, les événements thromboemboliques veineux (ETV) pourraient être fatals dans 1 à 2 % des cas. Les facteurs de risque connus pour les ETV sont des antécédents d'ETV, la grossesse, un traumatisme, une intervention chirurgicale, l'immobilisation (p. ex. après une opération ou des vols de longue durée), l'obésité et le tabagisme (c'est-à-dire toutes les situations d'un état prothrombotique). Il y a également certains défauts héréditaires de thrombophilie, qui augmentent le risque. Il est par conséquent recommandé dans les informations sur le produit de ces médicaments de vérifier les antécédents personnels et familiaux d'ETV avant de prescrire des médicaments à base de CHA.

De nombreuses études ont porté sur l'évaluation du risque d'ETV et de ses complications (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) chez les utilisatrices des différents CHA. Le présent examen a confirmé le précédent sentiment que le niveau du risque d'ETV pour les CHA contenant de faibles doses d'éthinylestradiol (éthinylestradiol < 50 µg) est faible, mais des différences de risque de survenue d'un ETV ont été observées entre la majorité des produits, selon le type de progestogène qu'ils contiennent. Sur la base de la totalité des données disponibles, le PRAC a conclu que le risque d'ETV diffère d'un produit à l'autre, les médicaments présentant le risque le plus faible étant ceux qui contiennent les progestogènes lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate. Pour certains produits (à savoir ceux à

base de chlormadinone, diénogest, nomégestrol), il y a actuellement des données insuffisantes pour établir que le risque est comparable à celui des produits dont le risque est le plus faible. Pour la chlormadinone, ce point fera l'objet d'une étude de sécurité après commercialisation, qui est discutée plus en détail ci-dessous. Pour le diénogest et le nomégestrol, des études sont en cours et les résultats seront soumis lorsqu'ils seront disponibles.

Le risque d'ETV avec les CHA diffère entre les produits en fonction du type de progestogène qu'ils contiennent. Après évaluation de toutes les données disponibles, le PRAC a conclu que :

- l'incidence estimée du risque est la plus faible avec les CHA contenant les progestogènes lévonorgestrel, norgestimate et noréthistérone : il est estimé que chaque année il y aura entre 5 et 7 cas d'ETV pour 10 000 femmes qui utilisent ces médicaments ;
- l'incidence estimée du risque est plus élevée avec les progestogènes étonogestrel et norelgestromine, avec 6 à 12 cas annuellement pour 10 000 femmes ;
- l'incidence estimée du risque est également plus élevée avec les progestogènes gestodène, désogestrel, drospirénone, avec 9 à 12 cas annuellement pour 10 000 femmes ;
- pour les CHA contenant les progestogènes chlormadinone, diénogest et nomégestrol, les données disponibles sont insuffisantes pour comparer le risque avec celui des autres CHA.

Par comparaison avec les femmes qui n'utilisent pas de CHA (non utilisatrices) et qui ne sont pas enceintes, il y aura environ 2 cas d'ETV chaque année pour 10 000 femmes.

Il a été montré que le risque d'ETV chez une femme est le plus élevé la première année qui suit le début de la prise de contraceptifs hormonaux ou lorsqu'elle reprend le traitement après une période sans utilisation d'au moins un mois (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Après un risque initial plus élevé pendant la première année d'utilisation, le risque revient à un niveau constant plus faible. Le risque d'ETV est également plus élevé en présence de facteurs de risque intrinsèques. Compte tenu du fait que les facteurs de risque d'ETV changent au fil du temps, le PRAC a fait remarquer que le risque individuel doit être réévalué périodiquement.

Il est connu que le risque de thromboembolie artérielle (TEA) (infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire) est également augmenté lors de l'utilisation de CHA ; il n'y avait cependant pas de preuve de différences entre les CHA quant à leur risque relatif de TEA.

Par conséquent, sur la base des éléments de preuves disponibles, le PRAC a reconnu que les bénéfices associés à l'utilisation d'un CHA sont largement supérieurs au risque d'événements indésirables graves chez la plupart des femmes. Il n'y avait pas de preuve de différences entre ces médicaments en termes d'effets bénéfiques. Le PRAC a toutefois recommandé des mesures de routine de minimisation des risques, notamment un renforcement de la formulation des informations sur le produit pour refléter les connaissances actuelles des risques (taux d'incidence), ainsi que des symptômes des ETV et des TEA et une clarification des situations dans lesquelles ces produits sont contre-indiqués. En particulier, ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des facteurs de risques multiples, chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale avec une immobilisation prolongée, chez les patientes qui fument et les patientes ayant des antécédents ou une prédisposition héréditaire de thromboembolie. En outre, une information proactive a été recommandée pour communiquer le résultat du présent examen et attirer l'attention sur le risque d'événements thromboemboliques à l'aide d'une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC).

De plus, le PRAC a imposé une étude de sécurité après commercialisation, afin de mieux caractériser le risque relatif d'événements thromboemboliques dus à la chlormadinone par comparaison avec les médicaments contenant du lévonorgestrel.

Rapport bénéfice / risque

Compte tenu de tous les éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments identifiés en Annexe I pour l'indication de contraception reste favorable, sous réserve d'inclure les restrictions, mises en garde et autres modifications convenues dans les informations sur le produit. De plus, les titulaires des autorisations de mise sur le marché pour les produits contenant de la chlormadinone doivent mener une étude de sécurité après commercialisation.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés;
- le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, relatives à l'efficacité et à la sécurité des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés, en particulier en ce qui concerne le risque de thromboembolie. Le PRAC a confirmé le risque connu de thromboembolie des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés et a recommandé de mentionner clairement les symptômes des événements thromboemboliques, ainsi que les facteurs de risque d'événements thromboemboliques;
- le PRAC a estimé qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque des contraceptifs hormonaux associés est favorable, sous réserve d'apporter des restrictions, mises en garde et autres modifications aux informations sur le produit. En particulier, ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des facteurs de risque multiples (surpoids, tabagisme, hypertension, avancée en âge, etc.), chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale majeure avec une immobilisation prolongée et chez les patientes ayant des antécédents ou une prédisposition héréditaire de thrombose veineuse. D'autres modifications des informations sur le produit aideront à mieux informer les professionnels de la santé et les femmes sur le risque de thromboembolie;
- le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés restent supérieurs aux risques dans l'indication de contraception;
- le PRAC a considéré que des données complémentaires sont nécessaires pour les contraceptifs hormonaux associés contenant de la chlormadinone et a imposé la réalisation d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS), pour évaluer le risque relatif d'événements thromboemboliques dus à ces produits, par comparaison avec ceux contenant du lévonorgestrel,

en conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments identifiés dans l'annexe I dans l'indication de contraception reste favorable, sous réserve des conditions, restrictions, mises en garde et autres modifications à apporter aux informations sur le produit et des mesures additionnelles de minimisation des risques convenues.

2 – Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, le CHMP a considéré que la rubrique Fertilité, grossesse et allaitement du RCP doit être modifiée pour mentionner l'augmentation du risque d'ETV pendant la période du post-partum, pour assurer la cohérence avec la rubrique des mises en garde du RCP.

La phrase suivante a donc été ajoutée dans la rubrique Grossesse du RCP:

«L'augmentation du risque d'ETV pendant la période du post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de [nom de spécialité] (voir les rubriques 4.2 et 4.4).»

Aucune autre modification n'a été jugée nécessaire.

Avis du CHMP

Le CHMP, après examen de la recommandation du PRAC datée du 10 octobre 2013 conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, est d'avis que les autorisations de mise sur le marché pour les contraceptifs hormonaux associés contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène ou norgestimate doivent être modifiées. Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III.

Les autorisations de mise sur le marché pour les contraceptifs hormonaux associés contenant de la chlormadinone sont soumises aux conditions exposées dans l'annexe IV.