Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 16 mai 2013, concernant les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg)

En janvier 2013, l'agence française des médicaments (ANSM) a pris la décision de suspendre les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (ACP/EE) (2 mg/0,035 mg) en France dans les trois mois. L'ANSM a estimé que le risque de thrombo-embolie veineuse et artérielle (TEV et TEA) est supérieur aux bénéfices dans le traitement de l'acné.

Au vu des éléments susmentionnés, le 4 février 2013, la France a demandé au PRAC au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE¹ d'évaluer les inquiétudes ci-dessus concernant la thrombo-embolie et son impact sur le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) et d'émettre un avis sur les mesures nécessaires pour assurer leur utilisation sûre et efficace, ainsi que sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour ces produits doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

L'acétate de cyprotérone exerce son effet anti-androgène en bloquant les récepteurs des androgènes. Il diminue également la synthèse d'androgènes par un effet de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Le produit a d'abord été autorisé en Allemagne en 1985, puis dans les autres pays de l'UE. La formulation de l'indication des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) varie entre les différents États membres de l'UE. En général, les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) sont autorisés pour le traitement des symptômes androgéniques chez les femmes, comme les formes prononcées d'acné et de séborrhée, ainsi que les formes légères d'hirsutisme. Dans certains États membres, ils sont également autorisés pour l'alopecie androgénétique.

L'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) agit simultanément comme un contraceptif hormonal.

Les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) sont connus pour augmenter le risque d'événements thrombo-emboliques (TE). En juillet 2002, le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) a discuté des risques accrus de thrombo-embolie veineuse (TEV) et de thrombo-embolie artérielle (TEA) et a conclu que l'utilisation des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) doit être limitée compte tenu des événements thrombo-emboliques. La formulation acceptée par le PhVWP n'est mise totalement en application que dans 11 États membres.

Les événements thrombo-emboliques sont des événements indésirables qui surviennent généralement dans une veine de la jambe (thrombose d'une veine profonde). Lorsque le diagnostic n'est pas posé et qu'aucun traitement n'est mis en place ou lorsque la thrombose ne se manifeste par aucun symptôme

¹ Rapport français d'évaluation de février 2013: *Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on cyproterone/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) presented by ANSM, France*

clair, le caillot peut remonter vers les poumons (embolie pulmonaire) ou le cerveau (embolie cérébrale). Une erreur de diagnostic est une possibilité réaliste, car la TE présente des symptômes diffus et constitue un événement rare dans la population des femmes jeunes et en bonne santé. Globalement, la TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Les facteurs de risque connus pour la TEV sont des antécédents de TEV, la grossesse, les traumatismes, les interventions chirurgicales, l'immobilisation (par exemple, après une opération ou des vols aériens de longue durée), l'obésité et le tabagisme (c'est-à-dire toutes les situations d'état prothrombotique). Il y a également certains défauts thrombophiliques héréditaires qui augmentent le risque. C'est pourquoi il est recommandé dans les informations sur les produits de vérifier les antécédents personnels et familiaux de TEV avant de prescrire des médicaments contenant de l'EE (par exemple, des contraceptifs oraux combinés (COC))

Il a été montré que le risque de TEV est le plus élevé pendant la première année qui suit le début de la prise de contraceptifs hormonaux chez une femme ou lorsqu'elle recommence à en prendre après une période sans utilisation d'au moins un mois (Dinger *et al.*, 2007). Après avoir été initialement plus élevé (la première année), le risque baisse, puis se maintient à un niveau constant plus faible.

Pour le traitement de l'acné, des thérapies topiques sont appliquées pour l'acné légère à modérée sans état hyperandrogénique. Elles comprennent le traitement par le benzoylperoxyde, des rétinoïdes, des antibiotiques, de l'acide salicylique et de l'acide azélaïque. D'autres options de traitement pour l'acné modérée à sévère sont des antibiotiques à long terme (topiques ou systémiques), des kératolytiques et des rétinoïdes (topiques ou systémiques, avec des risques connus de tératogénicité et sous réserve d'appliquer un plan visant à empêcher une grossesse et d'effectuer régulièrement des tests de la fonction hépatique). De plus, d'autres traitements pharmacologiques sont connus pour les symptômes androgéniques sévères (en particulier l'hirsutisme).

Sécurité clinique

Le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues des études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience acquise après mise sur le marché relative à la sécurité des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), ainsi que des soumissions des parties intéressées concernant en particulier les événements thrombo-emboliques.

a. Événements thrombo-emboliques

Études cliniques

Pour évaluer les effets thrombo-emboliques veineux et artériels à partir des études cliniques menées avec des médicaments contenant l'association ACP/EE, seules les études cliniques documentant des événements indésirables sont discutées ici.

Le titulaire de l'AMM du médicament d'origine a financé 10 essais cliniques de phase III, fournissant des informations sur la sécurité de ces médicaments. Le nombre total de patientes exposées dans ces études est de 2455.

Sauf en ce qui concerne le rapport d'étude AI58, il n'a été rapporté aucun cas de TEV ni de TEA chez les patientes incluses dans les 10 essais cliniques sponsorisés par le titulaire de l'AMM, menés avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Dans l'étude AI58, une patiente sous ACP/EE a développé une TEV.

Le titulaire de l'AMM a réalisé une revue systématique de la littérature scientifique (date de la fin de la période d'analyse: 14 février 2013) dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File et BIOSIS Previews, pour rechercher les études cliniques portant sur les maladies cardiovasculaires et

l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Aucune des 118 études cliniques identifiées décrites dans la littérature scientifique ne rapporte un événement thrombo-embolique veineux ou artériel ou de nature cardiovasculaire pendant la durée de l'étude.

Études de surveillance de la sécurité après mise sur le marché

Deux vastes études de surveillance après mise sur le marché sont en cours et fournissent des données accessoires sur l'utilisation des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Ces études (INAS-OC et INAS-SCORE) portent sur la sécurité des médicaments contraceptifs oraux combinés YAZ (3 mg drospirénone/0,020 mg éthynylestradiol) et Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) respectivement. Des préparations d'hormones contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) font partie des bras de comparaison dans ces études. Dans les deux études, toutes les femmes incluses auxquelles a été prescrit un contraceptif oral ont été interrogées sur la raison de la prescription en ligne de base (après avoir reçu la prescription). En raison de la nature observationnelle de ces deux études, visant à comparer des contraceptifs oraux combinés nouvellement commercialisés avec un groupe témoin, il n'y avait pas de restriction à des associations hormonales orales spécifiques dans le groupe de comparaison. Les professionnels de santé ont inclus des utilisatrices de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans les études, parce que dans de nombreux pays européens l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) mentionne la contraception chez les femmes nécessitant un traitement pour des affections cutanées androgènes dépendantes.

Étude INAS-OC

INAS-OC est une étude de surveillance prospective, non interventionnelle et active, conçue pour évaluer le risque de l'utilisation de courte et de longue durée de YAZ (3 mg drospirénone/0,020 mg éthynylestradiol), de Yasmin (3 mg drospirénone/0,030 mg éthynylestradiol), ainsi que de contraceptifs oraux et de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), menée dans 6 pays européens et aux États-Unis. Les critères principaux d'évaluation intéressants sont les événements cardiovasculaires, en particulier l'incidence des TEV et TEA, pendant l'utilisation de la contraception orale. Un nombre total de 1672 utilisatrices de préparations contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ont été incluses dans l'étude, représentant 7,5 % de la population totale de l'étude.

Dans cette étude, environ 60 % des femmes auxquelles a été prescrite une préparation contenant l'association ACP/EE ont indiqué spécifiquement dans le questionnaire de ligne de base que leur prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était due à l'acné et/ou au syndrome ovarien polykystique (SOPK) et ce, en dépit du fait que le critère d'inclusion dans l'étude sélectionnait en grande majorité des patientes chez lesquelles la contraception aurait été la raison première de la consultation. Le fait que les femmes rappelaient le lien avec l'acné ou le SOPK indique qu'il a été spécifiquement discuté du besoin de traitement pour l'affection cutanée/l'hyperandrogénisme chez les femmes individuelles pendant la consultation et qu'il a suscité la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Étude INAS-SCORE

L'étude INAS-SCORE a débuté après le lancement de Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) en Europe (septembre 2009) et aux USA (octobre 2010) et est une étude de sécurité après autorisation, prospective et non interventionnelle, menée en Autriche, France, Allemagne, Italie, Pologne, Suède, au Royaume-Uni et aux USA. L'étude (actuellement en cours) a pour but d'évaluer les risques de l'utilisation de courte et de longue durée de Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) et de contraceptifs oraux, y compris de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Un nombre total de 1094 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP ont été incluses dans l'étude, soit 5,5 % de la population totale de l'étude, selon le 6^e rapport intermédiaire de cette étude en cours.

Dans cette étude, près de 67 % des femmes auxquelles ont été prescrites des préparations contenant de l'ACP ont rappelé après la discussion avec leur professionnel de santé que leur prescription individuelle avait été délivrée pour l'acné et/ou le SOPK, ce qui indique que le problème de l'affection cutanée a été abordé lors de la consultation de conseil et mentionnée comme principale raison de la de la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Dans son commentaire, le titulaire de l'AMM a déclaré que les données de ces deux études indiquent que, même si la raison première de la consultation est presque certainement la contraception, 63 % des prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) pouvaient être associées par les patientes elles-mêmes à l'acné et/ou à d'autres affections hyperandrogéniques. L'interrogation directe du médecin prescripteur serait nécessaire pour en établir la proportion réelle. Aucune étude n'a recueilli de telles données et il faut donc garder à l'esprit cette limite de la conception de l'étude lors de l'interprétation des données.

Études de cohortes

Le titulaire de l'AMM a présenté une synthèse de 6 études de cohortes (dont 2 avec des analyses cas-témoins emboîtées supplémentaires), ainsi que 7 études cas-témoins visant à évaluer le risque de TEV et une étude de cohorte d'évaluation du risque de TEA que présente l'association ACP/EE. Dans ces études, le risque de TEV chez les utilisatrices de l'association ACP/EE a été comparé au risque de TEV que présente la non-utilisation, ainsi que de différents types de contraceptifs oraux combinés (COC). Il n'a pas été présenté de données de sécurité comparatives en fonction des produits autorisés pour le traitement de l'acné/hirsutisme/SOPK.

Aucune des études ne présente des informations sur le taux de décès par TEV chez les utilisatrices de l'association ACP/EE, sauf l'étude Seaman 2003, qui indique qu'aucun des 179 événements de TEV, y compris les 23 événements observés chez des patientes exposées à l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), n'a été fatal.

Plusieurs études observationnelles visaient à évaluer le risque de TEV lié à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Les études montrent une très forte variabilité de son risque relatif, par comparaison avec la non-utilisation ou d'autres COC, ainsi que de son risque absolu de TEV. Dans les premières études, il a été rapporté que le risque de TEV (idiopathique) chez les utilisatrices de l'association ACP/EE est plus élevé par comparaison avec celui d'utilisatrices respectivement de COC contenant du lévonorgestrel ou de COC conventionnels faiblement dosés en estrogènes (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). Des études ultérieures (Lidegaard *et al.*, 2003, Seaman *et al.*, 2004), la dernière traitant du problème des facteurs confondants, ont conclu que le risque absolu de TEV chez les femmes prenant l'association ACP/EE n'est pas significativement plus élevé que pour les femmes sous COC. Des études plus récentes portant sur l'évaluation du risque de TEV chez les utilisatrices de différents COC et de l'association ACP/EE (notamment Lidegaard 2009, Hylckama 2009) présentaient des défauts méthodologiques majeurs (données manquantes pour les facteurs confondants), qui soulèvent des questions quant à la validité de leurs conclusions. De plus, les schémas d'utilisation de l'association ACP/EE et de COC pour la contraception orale peuvent différer considérablement.

L'interruption et la reprise sont probablement plus fréquentes pour l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) qui est indiquée pour le traitement des affections androgènes dépendantes, telles que l'acné, et pour lesquelles l'étiquette du produit laisse entendre que la médication peut être arrêtée après l'amélioration des symptômes et reprise en cas de récurrence des symptômes. Comme l'ont démontré des données récentes, la reprise ou le passage à un autre COC après un arrêt est associé(e) à un risque accru. Globalement, il n'y a pas de preuve concluante d'un risque de TEV plus élevé avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) par rapport aux COC, y compris ceux contenant du lévonorgestrel.

Des études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'utilisation de COC en général et un risque accru de maladies thrombotiques et thrombo-emboliques artérielles, comme l'infarctus du myocarde, ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Ces événements surviennent rarement. Des événements thrombo-emboliques artériels peut engager le pronostic vital ou avoir une issue fatale. Il n'y a que peu de données relatives aux maladies thrombotiques et thrombo-emboliques artérielles avec l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou de l'acétate de cyprotérone seul. Dans une étude récente (Lidegaard, 2012), les analyses comparatives du risque relatif d'accident thrombotique et d'infarctus du myocarde entre les différentes progestines, lévonorgestrel compris, et la non-utilisation sont du même ordre de grandeur et ne montrent pas de différences entre les diverses progestines. De plus, en ce qui concerne l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) en fonction de la non-utilisation, la différence n'atteint même pas la signification statistique.

Déclarations après mise sur le marché

Les événements thrombo-emboliques sont des effets indésirables rares connus, associés à l'utilisation de préparations contenant des œstrogènes et des progestogènes, notamment de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Le titulaire de l'AMM du médicament original a soumis dans les rapports annuels de pharmacovigilance du médicament (PSUR) des informations sur les événements thrombo-emboliques observés avec l'association ACP/EE. D'après le dernier PSUR (rapport couvrant la période du 1er juin 2011 au 31 mai 2012, date de fin de la période d'analyse: 31 mai 2012), la fréquence des déclarations pour l'ensemble des événements thrombotiques/thrombo-emboliques (artériels, veineux et non spécifiés) reçues pendant la période couverte par le rapport était de 1,3 pour 100 000 femmes-années. Par comparaison avec une fréquence de déclaration correspondante se situant entre 0,8 et 1,5 pour 100 000 femmes-années pour les six périodes des PSUR précédents, il n'y a pas de preuve d'une augmentation globale de la fréquence de déclaration d'événements thrombotiques/thrombo-emboliques. La fréquence de déclaration est inférieure à l'incidence des TEV rapportée dans les études épidémiologiques.

Pour la période allant du lancement mondial de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) au 30 janvier 2013, le titulaire de l'AMM a reçu de sources du monde entier la déclaration de 968 cas [graves (93 %) et non graves (7 %), médicalement confirmés (85 %) et non médicalement confirmés (15 %)] rapportant des événements thrombotiques/thrombo-emboliques de toutes natures confondues (artériels, veineux et non spécifiés) survenus chez des patientes. L'un de ces 968 cas a été rapporté dans l'essai clinique ME94162/AI58. Ces 968 cas représentent 7 % du nombre total cumulé des rapports d'effets indésirables reçus jusqu'au 30 janvier 2013 (n = 13 875 au total).

L'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a été prescrite conformément à l'indication (c'est-à-dire pour des symptômes androgéniques) dans 40 % des cas et prescrite hors indication dans 31 % des cas (comme contraceptif ou pour des cycles menstruels irréguliers). Dans 30 % des cas, l'indication de la prescription était inconnue.

Le taux général mondial de déclarations spontanées pour tous les cas rapportant un événement thrombotique/thrombo-embolique est de 1,3 pour 100 000 femmes-années. L'estimation est basée sur une exposition calculée pour les patientes du monde entier de 75 417 345 femmes-années et 968 rapports mondiaux d'événements TE reçus du monde entier.

L'âge était indiqué pour 877 des 968 (90,6 %) des patientes. Elles étaient âgées de 13 à 63 ans (moyenne 27 ans, médiane 25 ans) au moment de l'événement. 88 (9,1 %) des déclarations d'effets indésirables concernaient des patientes âgées de moins de 18 ans, 639 (66 %) patientes étaient âgées de 18 à 35 ans et 150 (15,5 %) déclarations concernaient des patientes âgées de plus de 35 ans. L'âge n'était pas mentionné pour 91 (9,4 %) des patientes.

Le poids et la taille étaient mentionnés pour 258 (26,7 %) des 968 patientes. L'IMC pour ces patientes se situait entre 15 et 54 (moyenne 24, médiane 23), tandis qu'un IMC supérieur à 30 kg/m² était documenté dans 33 (3,4 %) de ces rapports.

La plupart des rapports concernaient des patientes âgées de 18 à 35 ans (66 %). Il n'y a pas d'éléments indiquant une incidence plus forte dans ce groupe d'âge, mais seulement un taux de déclaration plus élevé, car l'exposition des patientes n'a pas été indiquée en fonction des différentes catégories d'âge.

Médications concomitantes

Pour 879 (90,8 %) des 968 cas de TE, l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était le seul médicament suspecté. Elle est souvent utilisée avec la cyprotérone 10 mg (ACP 10 mg) à différentes doses quotidiennes, pour augmenter les effets anti-androgènes. C'est pourquoi les cas de déclaration d'effets indésirables TE trouvés à partir des sources du monde entier comprennent également les cas survenus lors de l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec celle d'ACP 10 mg (n = 48 [5 %] des cas au total). Le traitement combiné par l'association ACP/EE et l'ACP 10 mg présente un profil de sécurité différent, comme le mentionne l'étiquetage de l'ACP 10 mg.

En outre, l'utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal, signalé également comme médicament suspecté, a été documentée dans 21 (2,2 %) des rapports de cas de TE reçus; 20 patientes recevaient concomitamment différents COC et, dans un cas, il a été rapporté une utilisation concomitante d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel.

De plus, des médicaments co-suspectés, comme le citalopram, le thalidomide, l'olanzapine, des agents antinéoplasiques, le natalizumab, le succinate de méthylprednisolone sodique, des antibiotiques ou l'isotrétinoïne, ont été rapportés chez 20 (2,1 %) des patientes.

Cas non fatals

Dans 892 (92,1 %) des 968 cas, des TE non fatales ont été rapportées lors de l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), dont 760 étaient médicalement confirmées. Cela se traduit par un taux global de déclarations spontanées de 1,2 rapport de TE non fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cas fatals

Au total, 76 (7,9 %) des 968 rapports d'effets indésirables du médicament avec des événements TE ont signalé des issues fatales; 66 étaient des rapports médicalement confirmés et 10 étaient des déclarations non médicalement confirmées de consommatrices.

Cela se traduit par un taux global de déclaration spontanée de 0,10 rapport de TE fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Parmi ces 76 rapports, 67 (88,2 %) signalaient une embolie pulmonaire avec ou sans TVP ou thrombose non spécifiée, 8 (10,5 %) des rapports décrivaient des événements cérébraux et 1 (1,3 %) concernait des événements de dyspnée, de coagulation intravasculaire disséminée et de troubles circulatoires dans un contexte d'insuffisance multi-organe, d'insuffisance hépatique aiguë, de coma hépatique, d'insuffisance de moelle osseuse, de septicémie fongique, de pneumonie et d'histiocytose hémaphagique chez une patiente souffrant d'alcoolisme, de leucémie myéloïde aiguë, sous polychimiothérapie et traitement par des antibiotiques. Il n'y a pas de cas pour lequel une TEA avec issue fatale a été rapportée.

Événements thrombo-emboliques artériels

Un total de 52 (5,4 %) des 968 cas trouvés, signalaient une ou plusieurs TEA liées à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cela se traduit par un taux de déclaration de 0,07 effet indésirable du médicament pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Cette estimation est basée sur une exposition des patientes calculée pour 75 417 345 femmes-années et 52 déclarations d'événements emboliques et thrombotiques artériels dans le monde entier.

Il n'y avait pas de cas pour lequel une TEA avec issue fatale a été rapportée.

Événements thrombo-emboliques veineux

Un total de 789 (81,5 %) des 968 cas trouvés signalaient une ou plusieurs TEV liées à l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

Cela se traduit par un taux de déclaration de 1,05 effet indésirable pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Cette estimation est basée sur l'exposition des patientes calculée pour 75 417 345 femmes-années et 789 déclarations d'événements emboliques et thrombotiques veineux dans le monde entier.

Informations reçues après la date de fin de la période d'analyse du 30 janvier 2013

À la suite de l'attention suscitée dans les médias après le lancement de la procédure de saisine, plusieurs rapports ont été soumis réciproquement. Le titulaire de l'AMM a reçu de sources du monde entier la déclaration de 175 cas au total [tous graves, médicalement confirmés (38,3 %, n = 67 au total) et non médicalement confirmés (61,7 %, n = 108 au total)] rapportant des événements thrombotiques/thrombo-emboliques (TE) de toutes natures confondues (artériels, veineux et non spécifiés) survenus chez des patientes en liaison avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), en plus des 968 cas de TE présentés dans l'analyse principale. Parmi ces 175 cas, 15 ont eu une issue fatale (4 rapports médicalement confirmés et 11 déclarations non médicalement confirmées de consommatrices).

Le nombre total actualisé de déclarations jusqu'au 6 Mars 2013 est de 1143 rapports signalant des cas de TE.

Le taux global de déclarations spontanées mondiales de tous les cas d'événements TE à la date de fin de la période d'analyse (*data-lock point, DLP*) du 6 mars 2013 est estimé à 1,5 pour 100 000 femmes-années, de 1,4 pour les cas de TE non fatales pour 100 000 femmes-années et de 0,1 pour les cas de TE fatales pour 100 000 femmes-années avec l'association ACP/EE [91 cas fatals (8 %) au total sur 1143 cas].

En conclusion, les événements thrombo-emboliques sont des effets indésirables du médicament connus, associés à l'utilisation de préparations contenant des estrogènes et des progestogènes. Un risque accru est identifié pour les événements thrombotiques/thromboemboliques (pouvant être fatals dans 1 à 2 % des cas) de la liste figurant dans la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) de la société concernant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg).

De plus, le PRAC a recommandé d'inclure des informations dans le paragraphe relatif aux troubles circulatoires lors du passage au médicament ou de sa reprise. Plus particulièrement, le risque supplémentaire de TEV est le plus élevé pendant l'année qui suit le moment où une femme commence à prendre l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ou recommence à prendre ou passe à ce médicament après une période sans prise de pilule d'au moins un mois.

b. Utilisation hors indication

L'utilisation hors indication a été définie en fonction des indications thérapeutiques de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), car les formulations des indications dans le RCP diffèrent d'un pays à l'autre,

selon les réponses nationales des autorités sanitaires à l'examen du produit par le groupe de travail Pharmacovigilance de l'EMA, mené en 2002.

L'utilisation hors indication serait essentiellement équivalente à la prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) comme contraceptif chez les patientes ne nécessitant pas de traitement de l'acné. Plusieurs bases de données ont été consultées.

Les données de l'IMS (*Intercontinental Marketing Services*) relatives à la prescription sont de valeur limitée, parce qu'elles n'incluent pas une catégorie intitulée «contraception en l'absence d'acné». En outre, les données ne fournissent pas systématiquement des informations sur les antécédents médicaux de la patiente (par exemple, des antécédents d'acné ou de symptômes hyperandrogéniques) ni sur les résultats cliniques, car les médecins ont tendance à remplir les formulaires pour l'IMS avec seulement le minimum des informations obligatoires. Ces informations manquantes seraient essentielles pour l'évaluation des vraies raisons pour lesquelles les prescripteurs choisissent un produit plutôt qu'un autre.

Les données de la société d'étude *Cegedim Promotional Data* indiquent 32 % seulement d'utilisation pour la contraception, tandis que des données longitudinales indiquent 3,4 % seulement d'utilisation pour la contraception; les données de panel de Pharmalink pour l'Allemagne indiquent 53 % d'utilisations comme contraceptif, pour lesquelles la raison de la prescription indiquée est l'acné à 75 % et d'autres raisons à 25 %.

Il convient de noter que le syndrome ovarien polykystique (SOPK) mentionné par les professionnels de santé comme indication reflète l'utilisation de l'association ACP/EE pour le traitement des symptômes du SOPK liés aux androgènes, tels que l'acné ou l'hirsutisme.

Les données de synthèse de l'IMS pour les prescriptions en France (examen du rapport bénéfice/risque par l'ANSM du 5 février 2013) suggèrent que les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) sont prescrits pour la contraception.

Cela est le cas dans 54 % des 60 % des prescriptions des médecins généralistes (soit 32,4 % de l'ensemble des prescriptions) et dans 75 % des 36 % des prescriptions des gynécologues (27,8 % de l'ensemble des prescriptions), ce qui implique qu'environ 60 % de toutes les prescriptions en France de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) concernent la contraception et correspondraient donc à une utilisation hors indication, compte tenu du fait que l'indication en France est uniquement l'acné.

Deux vastes études de surveillance après mise sur le marché actuellement en cours (INAS-OC et INAS-SCORE) ont généré des données accessoires sur l'utilisation de l'association ACP/EE. Ces études ont porté sur la sécurité des contraceptifs oraux combinés YAZ (3 mg de drospirénone/0,020 mg d'éthinylestradiol) et Qlaira (diénogest/valérate d'estradiol, posologie dégressive) respectivement. Des préparations hormonales contenant l'association ACP/EE faisaient partie des bras de comparaison de ces études.

Ces études donnent certaines informations concernant l'utilisation de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) comme contraceptif.

Dans l'étude INAS-OC, 28,1 % des utilisations concernent la contraception, sur un nombre total de 1672 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP incluses dans l'étude, ce qui représente 7,5 % de la population totale de l'étude. Dans cette étude, près de 60 % des femmes auxquelles a été prescrite une préparation contenant de l'ACP ont spécifiquement indiqué dans le questionnaire de ligne de base que leur prescription de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était due à l'acné et/ou au SOPK.

Dans l'étude INAS-SCORE, 20,2 % des utilisations concernent la contraception, sur un nombre total de 1094 utilisatrices de préparations contenant de l'ACP, ce qui représente 5,5 % de la population totale de l'étude.

Les données de ces deux études indiquent que, même lorsque la raison première de la consultation est très certainement la contraception, 63 % des prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) pouvaient être associées par les patientes elles-mêmes à l'acné ou à d'autres symptômes hyperandrogéniques.

Il est évident que, dans les indications actuellement approuvées dans l'UE, une utilisation hors indication est observée. D'après les données de l'IMS de 2012, provenant de 16 pays européens, le pourcentage de prescriptions de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans l'acné varie de 0 à 54 %, avec une médiane à 9 %. Le PRAC a pris en compte toutes les données ci-dessus pour les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) et a recommandé une clarification de l'indication des médicaments.

Conclusions relatives à la sécurité

En conclusion, le PRAC a pris en compte toutes les données de sécurité actuellement disponibles pour les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) et a recommandé que ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des antécédents de ou une prédisposition héréditaire à la thrombose veineuse. De plus, le PRAC a insisté sur le fait que ces produits ne doivent pas être pris concomitamment avec d'autres contraceptifs hormonaux et également que la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement, sachant que le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois.

Efficacité clinique

Les médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) ont des effets anti-androgéniques. Les effets sur l'hirsutisme et la séborrhée ont été étudiés principalement dans le cadre du traitement de l'acné et/ou du syndrome ovarien polykystique (SOPK).

Chez les femmes présentant des affections cutanées androgéniques sensibles, l'efficacité dans l'acné modérée et sévère avec/sans séborrhée et/ou dans l'hirsutisme est démontrée dans plus de 30 essais sponsorisés et non sponsorisés, y compris des essais comparatifs, des essais non contrôlés et des études pilotes. Le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois et les effets sont plus prononcés lorsque la durée du traitement est plus longue.

a. Traitement de l'hirsutisme

Pour le traitement de l'hirsutisme seul (le plus souvent chez des patientes souffrant de SOPK), 13 études ont démontré une efficacité par rapport à d'autres traitements. Une étude publiée récemment, portant sur la comparaison de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec les associations drospirénone/EE et désogestrel/EE, a montré qu'après 6 mois ces médicaments étaient d'une efficacité équivalente, mais qu'après 12 mois, l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) présentait l'effet anti-androgénique le plus fort, suivie par l'association drospirénone/EE, désogestrel/EE étant la plus faible. Ce résultat est prévisible au vu des différences des propriétés anti-androgéniques de la cyprotérone, de la drospirénone et du désogestrel. La cyprotérone possède la plus forte activité anti-androgène.

Dans l'étude Cochrane sur le traitement de l'hirsutisme, neuf études cliniques répondaient aux critères d'inclusion. Une seule consistait à évaluer l'efficacité de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg), comparée à celle d'un placebo. Dans cette étude, il a été observé une amélioration subjective significative de l'hirsutisme; cependant, aucune évaluation objective n'a été réalisée.

Lors de la comparaison avec d'autres options de traitement médical, aucune différence clinique n'a été détectée dans l'hirsutisme, lorsque l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était comparée avec d'autres médicaments (spironolactone, finastéride, analogues de la GnRH, kétoconazole). La seule différence

dans le résultat clinique était une amélioration significative du score de Ferriman-Gallwey (FG) à 12 mois, lorsque l'acétate de cyprotérone était comparé au flutamide.

b. Séborrhée

La séborrhée a été évaluée principalement dans le cadre de l'acné. L'effet de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) sur les symptômes séborrhéiques, tels que peau grasse et cheveux gras, commence après 3 à 4 cycles de traitement et les résultats sont plus prononcés après un traitement plus long. Comme pour le traitement de l'acné, les pourcentages d'amélioration varient selon l'étude et dépendent des méthodes appliquées pour l'évaluation des effets.

c. Alopécie androgénétique

Les données relatives à l'efficacité de l'association ACP/EE dans l'alopecie androgénétique, sauf en ce qui concerne le mécanisme d'action, sont limitées à une petite étude (DeCecco L. *et al.*, 1987), dans laquelle quelques effets bénéfiques limités ont été notés.

d. Acné sans caractères androgéniques

Concernant l'acné sans caractères androgéniques, une étude visait à comparer l'association ACP/EE avec l'antibiotique tétracycline systémique et elle a montré une efficacité similaire (Greenwood R. *et al.*, 1985). Deux études (A18566, 2004, Palombo-Kinne E. *et al.*, 2009) portant sur la comparaison de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec un contraceptif oral combiné contenant du diénogest et un contraceptif oral combiné contenant du norgestimate, ont également montré une efficacité similaire.

Deux études visaient à comparer l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) avec l'association lévonorgestrel/EE (LNG/EE). Les résultats indiquent qu'après 6 mois de traitement, l'efficacité de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était supérieure et de façon statistiquement plus significative que celle de l'association LNG/EE.

La récente revue de Cochrane (Arowojolu AO. *et al.*, 2012) pour l'évaluation de l'efficacité de contraceptifs oraux combinés utilisés pour l'acné, a indiqué qu'en ce qui concerne les différences d'efficacité comparée des contraceptifs, les données étaient trop limitées pour faire une quelconque comparaison concluante. Cependant, sur la base des meilleurs éléments de preuve disponibles, les auteurs ont conclu que le traitement contenant de l'acétate de cyprotérone améliorait l'acné plus efficacement que celui contenant du lévonorgestrel, que le traitement par l'acétate de cyprotérone donnait de meilleurs résultats pour l'acné que celui par le désogestrel, mais que les études donnaient des résultats contradictoires, enfin que le traitement contenant de la drospirénone s'est avéré plus efficace que celui contenant du norgestimate ou de l'acétate de nomégestrol, mais moins efficace que le traitement par l'acétate de cyprotérone.

e. Effet contraceptif

L'effet contraceptif de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a fait l'objet de plusieurs études au moment de l'autorisation. L'indice de Pearl global pour l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) dans un vaste essai clinique était de 0,12 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 0,44. Les calculs répondaient aux exigences en matière de précision de la ligne directrice relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens chez les femmes².

² Ligne directrice relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens chez les femmes [Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)]

Tableau 1 Indice de Pearl basé sur l'essai clinique mené avec l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) (Étude 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)

	Échec de la méthode	Total
nombre de cycles	20 746*	21 196
nombre de grossesses	0	2
indice de Pearl	0	0,1226647
intervalle de confiance à 95 % à deux bornes	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*calculé comme étant le nombre total de cycles, n = 21 196, moins le nombre de cycles, n = 450, au cours desquels la médication n'a pas été prise.

De plus, l'effet contraceptif de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) a été étudiée dans une étude européenne de surveillance active (étude EURAS). La comparaison des indices de Pearl dans l'étude EURAS a démontré que celui de l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) était de 0,37 (IC à 95 % 0,19 - 0,65), ce qui est comparable à celui obtenu pour des contraceptifs combinés autorisés (qui varie entre 0,48 et 0,63).

Conclusions relatives à l'efficacité

Le PRAC a examiné toutes les données cumulées d'efficacité et de sécurité soumises pour les indications d'acné et de séborrhée, d'hirsutisme et d'alopécie. Il a également pris note des données disponibles concernant l'effet contraceptif hormonal des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg). Le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant l'association ACP/EE (2 mg/0,035 mg) restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Pour l'alopécie, au vu des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que, par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être approuvés dans cette indication thérapeutique.

Mesures de minimisation des risques

Le PRAC a adopté une indication actualisée constituant l'une des mesures de minimisation des risques, en tenant compte de toutes les données et en clarifiant quelles sont les affections pour lesquelles ces médicaments sont indiqués.

Étant donné les risques de TEV et de TEA, le PRAC a considéré qu'il était nécessaire de s'assurer que toutes les informations importantes pour une utilisation sûre de ces produits soient appliquées à l'ensemble des produits autorisés et a par conséquent convenu de la formulation de toutes les rubriques traitant du risque de TEV/TEA.

Le PRAC a approuvé une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), pour faire connaître le résultat du présent examen, pour transmettre aux professionnels de santé l'indication actualisée et insister sur le risque d'événements thrombo-emboliques.

Le PRAC a également convenu de la nécessité de soumettre un plan de gestion des risques, car il n'y a pas de plan communautaire de gestion des risques en place pour ces médicaments.

De plus, le PRAC a demandé de fournir, dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, un protocole d'étude de l'utilisation des médicaments, afin de mieux caractériser les pratiques de

prescription de ces médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription.

En outre, le PRAC a demandé de présenter le protocole d'une étude de sécurité après autorisation (*Post Authorisation Safety Study, PASS*) dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques.

Enfin, le PRAC a demandé que soient soumis, dans le cadre du plan de gestion des risques, des matériels éducatifs pour les prescripteurs concernant le risque de TEV et de TEA, ainsi que pour les patientes pour les sensibiliser aux symptômes de TEV et de TEA. Cela constituait également l'un des principaux points que le groupe d'experts a recommandé au PRAC lors de sa réunion.

Rapport bénéfice/risque

Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) est favorable, car les bénéfices restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, les médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. De plus, le PRAC a noté que ces médicaments ont des effets de contraceptifs hormonaux et, de ce fait, leur utilisation concomitante avec un autre contraceptif hormonal est contre-indiquée. En outre, le PRAC a approuvé d'autres modifications des informations sur le produit, des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques supplémentaires, pour traiter le risque d'événements thrombo-emboliques. Pour l'alopécie, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques graves, et des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que par conséquent ces médicaments ne doivent plus être autorisés dans cette indication thérapeutique.

Conclusion générale et conditions des autorisations de mise sur le marché

Le PRAC, après examen de l'affaire telle que présentée en annexe dans le rapport d'évaluation de la saisine, recommande que

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité après autorisation, ainsi que l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées.

Le PRAC a jugé qu'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) était nécessaire pour faire connaître le résultat du présent examen.

Le PRAC a également recommandé que les titulaires des AMM doivent soumettre un plan complet de gestion des risques (PGR) dans les trois mois qui suivent la décision de la présente procédure. Le protocole d'une étude de l'utilisation des médicaments, afin de mieux caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription, doit également être soumis dans le cadre du PGR.

Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à

une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications des informations sur les produits, activités supplémentaires de pharmacovigilance et mesures complémentaires de minimisation des risques, qui ont été approuvées.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience acquise après mise sur le marché en matière de sécurité des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), ainsi que les soumissions des parties intéressées, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques;
- le PRAC a confirmé le risque connu de thrombo-embolie des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) et a recommandé un étiquetage clair des symptômes des événements thrombo-emboliques, ainsi que les facteurs de risque pour les événements thrombo-emboliques;
- le PRAC a aussi examiné toutes les données cumulées d'efficacité et de sécurité présentées pour les indications d'acné et de séborrhée, d'hirsutisme et d'alopécie;
- le PRAC a également pris note des données disponibles concernant l'effet contraceptif hormonal des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) restent supérieurs aux risques dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à la sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, les médicaments ne doivent être utilisés qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques;
- le PRAC a également considéré qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour conserver un rapport bénéfice/risque favorable pour les indications susmentionnées, les médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) doivent être contre-indiqués chez les patientes ayant des antécédents de ou une prédisposition héréditaire à la thrombose veineuse. De plus, le PRAC a insisté sur le fait que ces produits ne doivent pas être prescrits concomitamment avec d'autres contraceptifs hormonaux. Le PRAC a aussi recommandé d'apporter des modifications supplémentaires aux informations sur le produit, notamment pour indiquer qu'il convient d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement, sachant que le temps nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois;
- le PRAC a par ailleurs estimé qu'il était nécessaire de prendre des mesures de minimisation des risques supplémentaires, telles que l'information des patientes et des professionnels de santé. Une étude de l'utilisation des médicaments pour caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs a également été envisagée. En outre, le PRAC a demandé qu'une PASS soit menée pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques;

- pour l'alopecie, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en ce qui concerne le risque d'événements thrombo-emboliques graves, et des données d'efficacité très limitées, le PRAC a estimé, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que par conséquent ces médicaments ne doivent plus être autorisés dans cette indication thérapeutique,

le PRAC, conformément à l'article 107j, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, a recommandé à la majorité que

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité après autorisation, ainsi que l'évaluation du suivi des résultats de cette étude, et une étude de l'utilisation des médicaments (voir Annexe IV – Conditions des autorisations de mise sur le marché);
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg) (voir Annexe I) doivent être modifiées (conformément aux changements apportés aux informations sur le produit présentés en Annexe III).

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 16 mai 2013, conformément à l'article 107k, paragraphes 1 et 2 de la directive 2001/83/CE, a adopté une position sur la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (2 mg/0,035 mg), pour lesquelles les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV.