

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 et noms associés (voir Annexe I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 est un contraceptif oral combiné (COC); il contient de l'éthinylestradiol 20 µg et le progestogène drospirénone 3 mg (EE/DRSP).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM), Bayer B.V., a soumis une demande de modification de type II via une procédure de reconnaissance mutuelle pour Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 et noms associés (NL/H/1269, 1270/01/II/006), le 26 janvier 2009, pour demander une extension de l'indication, afin d'inclure:

«Contraception orale pour les femmes souffrant d'Acne vulgaris modérée. Ce traitement ne dispense pas les patientes d'un traitement spécifique de l'acné, si nécessaire.»

dans la rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques» du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Les résultats d'efficacité du traitement de l'acné modérée proviennent de deux études contrôlées contre placebo, qui sont incluses dans la rubrique 5.1 «Données pharmacodynamiques» du RCP.

Le 28 et le 29 juin 2011, l'Italie et la Suède ont respectivement formé une saisine au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement CE n° 1084/2003 de la Commission. Le CHMP a été invité à émettre un avis sur la question de savoir si le profil bénéfice/risque global pour Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 dans l'indication proposée est considéré comme étant acceptable, en particulier à la lumière du risque plus élevé d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) connu pour les COC contenant de la DRSP, par comparaison avec celui des COC constitués de lévonorgestrel (COC-LNG). Le comité a lancé la procédure en juillet 2011.

Avec la soumission des réponses à la liste de questions du CHMP, le titulaire de l'AMM a modifié la demande pour l'indication et est revenu à l'indication formulée comme suit:

«Traitement de l'Acne vulgaris modérée, uniquement chez les femmes recherchant une contraception orale.»

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles, au vu de la dernière formulation de l'indication revendiquée.

Effacité

L'acné est une affection cutanée touchant les follicules sébacés, qui se présente sous la forme de lésions qui sont soit *enflammées* (formant des papules, pustules et nodules), soit *non enflammées* (formant des comédons ouverts ou fermés).

Au moins quatre événements patho-physiologiques ont lieu dans les follicules pileux infectés par l'acné: i) une stimulation à médiation androgène de l'activité de la glande sébacée; ii) une kératinisation anormale conduisant à une obturation folliculaire (formation d'un comédon); iii) une prolifération de la bactérie *Propriani-bacterium acnes* (*P. acnes*) à l'intérieur du follicule; iv) une inflammation.

L'acné touche plus de 50 % des adolescents, mais persiste fréquemment jusqu'à l'âge adulte. L'âge moyen lors de la présentation pour un traitement est de 24 ans, avec 10 % des visites en vue d'un traitement intervenant lorsque les patients ont entre 35 et 44 ans. Il a été rapporté que l'effet négatif social, psychologique et émotionnel qui peut résulter de l'acné est similaire à celui associé à l'épilepsie, l'asthme, le diabète et l'arthrite. Les cicatrices peuvent être à l'origine de problèmes d'estime de soi pendant toute la vie.

La classification de la gravité de l'acné va de légère, modérée, moyennement grave à sévère, en fonction de la présence des lésions.

Pour étayer cette indication, deux études (A25083 et A25152) multicentriques, en double aveugle, randomisées et contrôlées contre placebo ont été réalisées, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'EE/DRSP chez les femmes souffrant d'*Acne vulgaris* modérée.

L'évaluation de l'efficacité globale de l'EE/DRSP en tant que traitement de l'*Acne vulgaris* modérée chez les femmes en âge de procréer, observée pendant les études A25083 et A25152, démontre des réponses statistiquement significatives au traitement par l'EE/DRSP, par comparaison au placebo, pour l'ensemble des quatre variables principales d'évaluation de l'efficacité (lésion inflammatoire, lésion non inflammatoire, nombre total de lésions et de femmes présentant un score «exempt» ou «pratiquement exempt» sur l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (*Investigator's Static Global Assessment Scale*), ainsi que pour la majorité des variables secondaires d'évaluation de l'efficacité (papules, pustules, comédons fermés et ouverts). La population incluse dans les études est considérée comme étant représentative de la population cible respective pour le traitement de l'*Acne vulgaris* modérée.

Après six mois de traitement, par comparaison avec le placebo, l'EE/DRSP a montré une réduction statistiquement et cliniquement significative de 15,6 % (49,3 % contre 33,7 %) pour les lésions inflammatoires, 18,5 % (40,6 % contre 22,1 %) pour les lésions non inflammatoires et 16,5 % (44,6 % contre 28,1 %) pour le nombre total de lésions. De plus, un pourcentage plus élevé de sujets, 11,8 % (18,6 % contre 6,8 %), présentaient un score «exempt» ou «pratiquement exempt» sur l'échelle d'évaluation ISGA. Comme mentionné ci-dessus, ces résultats sont indiqués dans la rubrique «Données pharmacodynamiques» des informations sur le produit pour les COC-EE/DRSP.

Sécurité

Le profil de sécurité des COC-EE/DRSP dans l'indication approuvée est bien connu. Les risques les plus graves associés au traitement par ces médicaments sont des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et le cancer du sein.

Événements thromboemboliques veineux (ETEVE)

En ce qui concerne le risque d'ETEVE associé aux COC-EE/DRSP, l'étude EURAS (menée dans l'Union européenne) n'a pas permis d'exclure une petite différence de risque d'ETEVE entre les CO contenant de la drospirénone et d'autres CO combinés. L'ampleur de ce risque relatif est similaire à celle observée dans de précédentes études de CO contenant l'association désogestrel/gestodène, lors de leur comparaison avec des CO-LNG. Cela a été corroboré par des études de cas-témoins, qui ont donné des résultats cohérents montrant un risque 2 à 3 fois plus élevé pour les CO contenant de la drospirénone par rapport à celui des CO contenant du LNG.

L'examen le plus récent réalisé par le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP), achevé en janvier 2012, a confirmé que les CO contenant de la DRSP sont associés à un risque plus élevé d'ETEVE que les COC contenant du lévonorgestrel et que le risque peut être similaire à celui des COC contenant la combinaison désogestrel/gestodène.

Il s'agit d'un facteur important, qui nécessite d'être pris en compte au moment du choix d'un contraceptif oral et qui peut empêcher de considérer, en pratique clinique, que les COC contenant la combinaison EE/DRSP constituent un premier choix pour la contraception.

Cancer du sein

Concernant le risque de cancer du sein, la plus vaste méta-analyse réalisée à ce jour, incluant 53 297 femmes souffrant d'un cancer du sein et 100 239 témoins, a montré que l'utilisation actuelle d'OC combinés était associée à un risque relatif (RR) de 1,24 (intervalle de confiance à 95 %: 1,15 - 1,33).

En outre, lorsque les données étaient analysées par âge au moment de la première utilisation, les femmes qui ont commencé à utiliser des CO avant l'âge de 20 ans présentaient un risque plus élevé de cancer du sein que celles qui ont commencé plus tard: RR = 1,22 (intervalle de confiance à 95 %: 1,17 - 1,26; *Lancet* 1996).

Globalement, le profil de sécurité des contraceptifs oraux contenant l'association EE/DRSP est connu par son utilisation comme contraceptif oral et est associé à des événements indésirables rares mais graves (à savoir des ETEV et le cancer du sein). Le risque d'ETEV associé est plus élevé pour les contraceptifs oraux contenant l'association EE/DRSP, par comparaison avec d'autres contraceptifs oraux combinés.

Mesures de minimisation des risques

Le titulaire de l'AMM a soumis un programme de minimisation des risques, afin d'assurer l'utilisation sûre des COC-EE/DRSP et pour limiter une possible utilisation hors indication suite à l'autorisation de l'indication revendiquée.

Le contenu spécifique du programme de formation proposé devait être convenu avec les autorités nationales compétentes après l'autorisation de l'indication combinée. Des outils généraux (tels que lectures, conférences, symposiums) destinés au personnel soignant ont été proposés comme matériel de formation pour les prescripteurs, en insistant sur le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'EE/DRSP dans la population cible, en décourageant l'utilisation hors indication et en soulignant auprès des patientes le fait que le traitement de l'acné modérée par l'EE/DRSP est limité aux patientes qui ont vraiment besoin d'une contraception hormonale.

De plus, et afin de vérifier l'efficacité du programme de formation par la surveillance subséquente des pratiques de prescription des COC-EE/DRSP en Europe, deux études d'utilisation des médicaments ont été proposées. Le titulaire de l'AMM s'est également engagé à améliorer et étendre davantage le programme de formation, si le taux de prescription pour le traitement de l'acné modérée chez les femmes ne recherchant pas une contraception s'avérerait supérieur à 10 % dans les deux études d'utilisation des médicaments.

Le CHMP a jugé les mesures proposées par le titulaire de l'AMM pour la minimisation des risques insuffisantes pour assurer l'utilisation sûre et efficace de l'EE/DRSP dans la situation clinique spécifique faisant l'objet de la demande. Il est attendu que le guide de prescription aura peu d'impact sur l'adhésion au traitement et le respect des consignes contenues dans les informations sur le produit.

Évaluation globale du rapport bénéfice/risque

L'efficacité globale de l'EE/DRSP en tant que traitement de l'*Acne vulgaris* modérée chez les femmes en âge de procréer a été démontrée dans les deux études A25083 et A25152 contrôlées contre placebo. Des réponses statistiquement significatives au traitement par l'EE/DRSP, par comparaison avec le placebo, ont été observées pour l'ensemble des quatre variables principales d'évaluation de l'efficacité (lésion inflammatoire, lésion non inflammatoire, nombre total de lésions et de femmes présentant un score «exempt» ou «presque exempt» sur l'échelle ISGA). La différence moyenne observée pour la réduction du nombre total de lésions est de 16 % entre les groupes EE/DRSP et placebo.

Le profil de sécurité de l'EE/DRSP est connu par son utilisation comme contraceptif oral. Le traitement par l'EE/DRSP est associé à des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et à des risques de cancer du sein. À cet égard, un récent examen de la sécurité, réalisé en janvier 2012 par le groupe de travail Pharmacovigilance, a confirmé que les CO contenant de la DRSP sont associés à un risque plus élevé d'ETEV que les CO contenant du lévonorgestrel et que le risque peut être similaire à celui des CO contenant l'association désogestrel/gestodène. Cela constitue un facteur important lors de la

prescription d'un contraceptif oral et qui peut empêcher de considérer, en pratique clinique, que les COC-EE/DRSP constituent un premier choix pour la contraception.

Concernant le risque de cancer du sein, des données publiées ont montré que l'utilisation actuelle de CO combinés est associée à un risque relatif (RR) de 1,24 (intervalle de confiance à 95 %: 1,15 - 1,33). En outre, les femmes qui ont commencé à utiliser des CO avant l'âge de 20 ans présentaient un risque plus élevé de cancer du sein que celles qui ont commencé plus tard: RR = 1,22 (intervalle de confiance à 95 %: 1,17 - 1,26; *Lancet* 1996).

Globalement, le profil de sécurité des contraceptifs oraux EE/DRSP est connu et associé à des événements indésirables graves (à savoir des ETEV et le cancer du sein). Le risque d'ETEV associé est plus élevé pour les contraceptifs oraux EE/DRSP, par comparaison avec d'autres contraceptifs oraux combinés.

Au vu de l'ensemble des éléments ci-dessus et du fait que l'acné est une affection très fréquente chez les femmes jeunes, le comité a exprimé des craintes qu'un effet bénéfique de l'utilisation de l'EE/DRSP noté par la patiente pourrait diminuer sa motivation à arrêter la prise du médicament une fois qu'il n'y aura plus le besoin de contraception et qu'il ne serait donc pas possible de s'assurer que l'utilisation du médicament se limiterait au traitement de l'*Acne vulgaris* modérée uniquement chez les femmes recherchant une contraception orale. Cette situation soulève des inquiétudes, car le risque de thromboembolie veineuse que présentent les CO contenant de la drospirénone est plus élevé (environ double) que celui des CO contenant du lévonorgestrel.

Le CHMP a examiné les mesures proposées par le titulaire de l'AMM pour la minimisation des risques visant à assurer une utilisation sûre des COC-EE/DRSP et à limiter une possible utilisation hors indication suite à l'autorisation de l'indication revendiquée, notamment le programme de formation et les études d'utilisation des médicaments proposées pour surveiller l'efficacité des mesures. Ces dernières ont été jugées insuffisantes pour assurer une utilisation sûre et efficace de l'EE/DRSP dans la situation clinique spécifique concernée. Il est attendu que le guide de prescription aura peu d'impact sur l'adhésion au traitement et le respect des consignes contenues dans les informations sur le produit.

Par conséquent, le pouvoir du programme de minimisation des risques proposé de limiter la durée du traitement n'est pas considéré comme étant réaliste ou suffisamment efficace. De plus, le besoin simultané d'un traitement de l'acné et d'une contraception orale chez la patiente existera au moment de la prescription. Le prescripteur vérifiera effectivement le besoin de traiter l'acné au début de la période de prescription, mais le titulaire de l'AMM n'a pas montré de façon convaincante comment cette vérification sera assurée pendant le traitement. En outre, le titulaire de l'AMM n'a pas réussi à montrer que les patientes passeront à d'autres traitements pour l'acné, une fois qu'il n'y aura plus le besoin de contraception orale. Il subsiste donc la crainte d'une éventuelle exposition inutile à l'EE/DRSP pendant des périodes prolongées pour la seule indication de l'acné et d'une insuffisance des mesures proposées pour la minimisation des risques, visant à assurer qu'il n'y aura une utilisation de l'EE/DRSP pour l'indication de l'acné que chez les femmes recherchant une contraception orale.

Sur la base des éléments ci-dessus, le comité estime que l'inclusion du traitement de l'*Acne vulgaris* dans l'indication peut augmenter inutilement l'utilisation de l'EE/DRSP par rapport à des contraceptifs oraux combinés plus sûrs et qu'il n'a pas été possible d'identifier des mesures de minimisation susceptibles d'assurer un niveau de risque acceptable dans cette situation clinique.

Par conséquent, le CHMP conclut que la demande de modification ne répond pas aux critères d'autorisation et recommande le refus de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour tous les médicaments mentionnés dans l'Annexe I.

Motifs du refus

Considérant que

- le comité a pris en considération la procédure de saisine formée par l'Italie et la Suède au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission, pour Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 et noms associés. Ces États membres ont jugé que l'approbation de la modification constitue un risque grave pour la santé publique, du fait que le profil bénéfice/risque global d'Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 dans l'indication proposée a été considéré comme n'étant pas acceptable à la lumière:
 - a) du risque plus élevé connu d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) pour les COC contenant de la DRSP, par comparaison avec les COC contenant du lévonorgestrel (LNG);
 - b) de l'utilisation potentielle du produit chez des femmes qui ne font pas partie de la population cible;
- le comité a examiné toutes les données d'efficacité et de sécurité disponibles présentées;
- le comité a noté que l'efficacité globale de l'EE/DRSP en tant que traitement de l'*Acne vulgaris* modérée chez les femmes en âge de procréer a été démontrée dans deux études contrôlées contre placebo. Le CHMP a reconnu l'efficacité s'agissant de la réduction du nombre global de lésions;
- le comité a tenu compte du profil de sécurité connu de l'EE/DRSP, en particulier du risque plus élevé d'ETEVE associé au médicament, par comparaison avec d'autres CO disponibles;
- le comité a trouvé pertinentes les inquiétudes soulevées par les États membres concernant la poursuite de l'utilisation de l'EE/DRSP dans le traitement de l'acné modérée lorsque la contraception n'est plus nécessaire, situation dans laquelle le rapport bénéfice/risque n'est pas acceptable compte tenu du risque d'événements indésirables rares mais graves à mettre en balance avec les bénéfices cliniques limités. Le comité a estimé que les mesures de minimisation des risques proposées ne permettraient pas d'assurer que l'utilisation du produit se limiterait au traitement de l'acné modérée uniquement chez les femmes recherchant une contraception orale et n'a pas pu identifier d'autres mesures de minimisation des risques susceptibles de réduire ce risque. Par conséquent, le comité a estimé que la demande de modification doit être refusée. Le CHMP a noté que d'autres options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de l'acné seule,

le CHMP a conclu que, conformément à l'article 32, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, la demande de modification ne répond pas aux critères d'autorisation et recommande le refus de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 et noms associés (voir Annexe I).