

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etats membres EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Pays-Bas		Implanon - Implantat	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Belgique	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
République tchèque	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Danemark	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Finlande	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
France	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, France		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Allemagne	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Allemagne		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané

<u>Etats membres</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur</u> <u>le Marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme</u> <u>pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Hongrie	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Islande	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Irlande	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlande		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Italie	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Luxembourg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Malte	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Royaume-Uni		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Pays-Bas	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon 68 mg	68 mg	Implant	Usage sous-cutané

<u>Etats membres EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
République Slovaque	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Espagne	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Espagne		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Suède	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Pays-Bas		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané
Royaume-Uni	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Royaume-Uni		Implanon	68 mg	Implant	Usage sous-cutané

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE L'IMPLANON

L'Implanon est un implant contraceptif progestatif non biodégradable, à longue durée d'action, pour usage sous-cutané. La période d'utilisation indiquée est de 3 ans. L'implant se présente sous la forme d'un bâtonnet de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre et contient 68 mg d'étonogestrel dispersés dans une matrice copolymère éthylène-acétate de vinyle. La dose d'étonogestrel diffusée par l'Implanon est équivalente à 60-70 µg/jour juste après l'insertion, passe à environ 40 µg/jour au début de la deuxième année, puis à environ 25-30 µg/jour à la fin de la troisième année. L'action contraceptive de l'Implanon repose principalement sur l'inhibition de l'ovulation. L'Implanon a été approuvé par l'Union Européenne au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec les Pays-Bas comme État Membre de Référence (RMS) et est commercialisé depuis 1998 avec l'indication « *contraception* ». Le premier renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché européenne de l'Implanon a été accordé en 2003. Au total, environ 5 millions d'implants Implanon ont été vendus dans le monde jusqu'en juillet 2008. Une seconde demande de renouvellement d'AMM au niveau européen a été lancée en septembre 2007, au cours de laquelle une majorité d'États Membres de l'UE se sont accordés sur le fait que le profil bénéfice-risque continuait à être positif et ont confirmé les recommandations faites par le RMS pour un renouvellement de 5 ans. L'État Membre Concerné (CMS) a toutefois soulevé quelques objections et n'a pas considéré le second renouvellement comme acceptable. Les questions ont été transmises au Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) et une évaluation a été faite par le RMS. Compte tenu qu'aucun accord n'a été trouvé au bout du 60^{ème} jour, la procédure a été renvoyée au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a étudié le dossier et les données disponibles, y compris les questions soulevées par le CMS.

Le CHMP a considéré que les effets secondaires liés à l'insertion, à la migration et au retrait de l'implant (connus sous le nom d'IRRE pour « *insertion/removal related events* ») étaient peu fréquents, voire en baisse. Il est primordial, et devrait être évident, que toute personne amenée à effectuer l'insertion ou le retrait d'un implant soit correctement formée et connaisse ces procédures, car une insertion incorrecte entraînera un retrait difficile. Le CHMP considère que l'insertion correcte de l'implant est une procédure simple et que les IRRE peuvent être évités ou réduits si l'on se conforme aux instructions mises à jour ainsi qu'aux documents de formation mis à disposition. Il a été demandé au titulaire de l'AMM (MAH) de rapporter les résultats du programme de surveillance active des IRRE mis en place aux États-Unis. Étant donné que ce programme américain n'inclut pas le nouveau dispositif d'insertion (Implanon NXT), il est également demandé au MAH de surveiller de près l'introduction et la performance du nouveau dispositif d'insertion dans le cadre du plan de gestion de risque (RMP).

Le CHMP a reconnu un problème de sous-signalisation des cas de cancer du sein, mais n'a pas considéré que des éléments indiquant un risque accru de cancer du sein aient été identifiés. La différence entre le nombre de cas attendus et le nombre de cas observés est très importante et ne peut probablement pas s'expliquer uniquement par un signalisation trop faible. La possibilité d'un risque accru n'est donc pas confirmée par ces données post-commercialisation. En outre, le niveau de sous-signalisation est considéré comme moins important pour l'Implanon, par rapport au signalisation des effets secondaires des médicaments en général ; le CHMP ne considère donc pas que les signalements spontanés de cancers du sein chez les utilisatrices d'Implanon soient synonymes de l'apparition d'un nouvel effet secondaire. Les informations déjà incluses dans la section 4.4 du résumé des caractéristiques du produit sont considérées comme suffisantes.

Le MAH a réuni les données disponibles provenant d'études relatives au sujet et dans l'ensemble, les données épidémiologiques concernant l'association entre une contraception à base de progestatifs uniquement et le risque de développer un cancer du sein sont peu nombreuses et correspondent principalement à ce qui est observé dans le cadre de l'utilisation de DMPA injectable. La plupart des données appartiennent donc aux contraceptifs progestatifs injectables, peu de données relatives aux autres types de contraception progestative existent et aucune information n'est disponible pour l'Implanon. Il est reconnu que les études dont les données sont disponibles ont toutefois certaines

limites : il manque par exemple des données relatives aux associations avec des contraceptifs progestatifs, la possibilité d'étudier les risques dans des sous-groupes est limitée, et aucune donnée significative permettant d'examiner les effets des implants n'est disponible. Les données d'analyse provisoires provenant d'une étude cas-contrôle en cours sur un DIU libérant un progestatif (Mirena) (rapport de la Conférence internationale de pharmaco-épidémiologie, 2008) peuvent être pertinentes. Bien que Mirena ne diffuse du lévonorgestrel qu'à très faible dose, les données sembleraient également applicables aux implants. En effet, Mirena représente une exposition systémique aux progestatifs continue et à long terme chez les jeunes femmes. Si l'on se base sur l'analyse provisoire, l'hypothèse de l'étude selon laquelle il existerait un risque de cancer du sein plus élevé n'est pas confirmée. L'étude inclut une correction des effets de l'âge de la population d'étude, ce qui permet de faire des comparaisons avec la population utilisatrice de l'Implanon. Les résultats finaux de cette étude pourront donc être appliqués à l'Implanon.

En résumé, le CHMP a convenu qu'il n'existait à l'heure actuelle aucune preuve solide de l'association entre l'Implanon et un risque accru de cancer du sein chez les femmes jeunes. Les résultats définitifs de l'étude Mirena ont été considérés comme étant pertinents et devront contribuer à l'évaluation de la sécurité de l'Implanon. En outre, les rapports relatifs au retrait de l'Implanon chez des patientes souffrant de cancer du sein, provenant du programme de surveillance active américain, sont susceptibles de fournir des informations utiles de séries de cas, informations qui devraient être relativement complètes. L'étude Mirena et les rapports du programme de surveillance active américain devront être inclus dans le RMP mis à jour. Le CHMP est d'avis qu'une nouvelle étude épidémiologique portant sur le cancer du sein chez les utilisatrices d'Implanon n'est pas justifiée à l'heure actuelle.

Le CHMP considère que les saignements irréguliers font partie des effets secondaires de n'importe quel moyen de contraception à base de progestatif uniquement, notamment ceux qui inhibent l'ovulation. Cet effet secondaire est bien connu et est parfois une raison de l'arrêt de la méthode contraceptive. Toutefois, bien que le profil des saignements soit souvent imprévisible, de nombreuses femmes notent une réduction de la fréquence des saignements et du nombre total de jours de saignements par rapport à leur cycle menstruel normal. La quasi-totalité des femmes notent une diminution de la quantité totale des saignements, y compris celles qui notent une augmentation du nombre de jours de saignements. Bon nombre de femmes trouvent un avantage dans ce profil des saignements, bien que l'absence de prévisibilité puisse rester un problème pour certaines. Le CHMP considère qu'une altération du cycle ne doit pas être considérée comme un problème de santé sérieux, car ce phénomène cesse immédiatement après arrêt du traitement et n'est associé à aucun autre risque pour la santé de la femme. L'expérience montre qu'une information complète et des conseils avant la mise en application de la méthode contraceptive, ainsi que des conseils au cours du traitement et l'utilisation d'un journal répertoriant les saignements sont des éléments importants pour l'acceptabilité et l'observance du traitement sur le long terme. De la même façon, le retrait de l'Implanon en raison de saignements irréguliers ne doit pas être considéré comme une conséquence sérieuse, étant donné que « l'intervention chirurgicale » destinée à retirer l'Implanon est considérée comme minime, ne nécessitant une incision de la couche supérieure de la peau que sur 0,5 à 1 cm, après quoi l'implant peut être facilement retiré. La proposition du MAH de mettre à nouveau à jour les informations relatives aux saignements dans la section 4.8 grâce aux nouvelles données américaines et d'améliorer les informations relatives aux troubles du cycle, a été approuvée.

Le CHMP a considéré que le formulaire de consentement éclairé utilisé dans l'Union Européenne était associé à des produits pour lesquels il existe des risques sérieux établis et que l'introduction d'une demande de consentement éclairé pour l'Implanon, une des nombreuses méthodes de contraception largement utilisées, n'était pas justifiée et amènerait les gens à penser que cette méthode représente un risque qui n'est certainement pas présent.

Le principal avantage de toute méthode contraceptive est l'efficacité et le CHMP considère que l'Implanon est parfaitement efficace, que son efficacité ne faiblit ni au cours de la troisième année d'utilisation, ni chez les femmes en surpoids, et que le texte actuel figurant dans le résumé des caractéristiques du produit concernant l'efficacité et le poids est approprié. Une seule méthode contraceptive ne peut pas répondre à toutes les exigences, tout le temps, et c'est pour cette raison

qu'un large choix de moyens de contraception existe, afin que chaque femme puisse trouver une méthode qui réponde à ses besoins du moment. Le gros avantage des implants est l'absence de problèmes d'observance ou de troubles gastro-intestinaux qui auraient un impact négatif sur l'efficacité de la méthode contraceptive ; les inconvénients liés à l'irrégularité des saignements sont quant à eux présents avec n'importe quel moyen de contraception progestatif inhibant l'ovulation. Le CHMP a donc conclu que l'efficacité contraceptive de l'Implanon était supérieure à celle d'autres méthodes contraceptives hormonales et que l'indice de Pearl obtenu avec l'Implanon était significativement plus faible que celui obtenu avec d'autres contraceptions hormonales systémiques, et certainement plus faible que celui obtenu avec des contraceptifs oraux combinés, notamment parce que ces derniers sont sujets à la non observance et aux troubles gastro-intestinaux. En conclusion, le CHMP considère que l'Implanon est une méthode de contraception efficace, qui ne suscite aucune inquiétude apparente sur le plan sécuritaire, et dont le ratio bénéfice-risque est positif. Les données complémentaires sur le sujet, qui viendront du programme de surveillance active mené aux États-Unis, sont les bienvenues, notamment celles qui concernent l'efficacité du produit chez les femmes obèses.

Après avoir étudié les données soumises dans cette demande, le CHMP est d'avis que de nouvelles activités de minimisation du risque sont nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du produit. Le RMP sera soumis au RMS dans un délai de 3 mois et comprendra les activités citées dans les conditions de renouvellement de l'AMM.

MOTIFS DE L'AVIS

En conclusion, le CHMP considère que l'Implanon est une méthode de contraception efficace, qui ne suscite aucune inquiétude apparente sur le plan sécuritaire, et considère donc que son ratio bénéfice-risque est positif.

Le CHMP est d'accord sur la proposition suivante de conditions du renouvellement de l'AMM précédemment soumise par le RMS :

Le renouvellement sera accordé pour une durée de 5 ans, aux conditions suivantes :

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) continuera à fournir un rapport périodique PSUR tous les 12 mois.
- Le MAH continuera à émettre tous les 6 mois des rapports sur les grossesses non désirées et les effets secondaires liés à l'insertion/au retrait (IRRE) du dispositif au cours des 5 années que compte la période de renouvellement.
- Outre les rapports sur les IRRE fournis tous les 6 mois, le MAH devra également soumettre les derniers résultats du programme de surveillance active en cours aux États-Unis.
- Le MAH soumettra une variation de type II en 2009 afin de présenter le nouvel Implanon (Implanon NXT). Une proposition de RMP pour l'Implanon NXT devra être incluse dans cette variation.
- Le MAH développera de nouveaux documents d'information et de conseil destinés aux professionnels de santé et aux femmes, consacrés aux troubles du cycle qui peuvent être observés au cours de l'utilisation de l'Implanon, et qui pourront être présentés à toute femme qui souhaite choisir l'Implanon comme moyen de contraception.

Les parties pertinentes des éléments mentionnés ci-dessus devront être intégrées dans la proposition de RMP présentée par le MAH dans les 3 mois à venir. De plus, les questions suivantes doivent être incluses dans la proposition de RMP :

- Le poids de la patiente au moment du retrait sera demandé en cas de retrait anticipé de l'implant (y compris pour cause de grossesse) au cours du programme de surveillance active.
- Une mise à jour concernant les saignements dans la section 4.8 du résumé des caractéristiques du produit et sur la notice du produit, comme cela a été proposé dans l'étiquetage provisoire présenté par le MAH.

Attendu que

- les avantages évidents sont la longue durée d'utilisation et l'absence de problèmes d'observance,
- l'insertion correcte est une procédure simple et que les IRRE peuvent être évités ou réduits si l'on se conforme aux instructions mises à jour et aux documents de formation mis à disposition,
- aucun signe de risque accru de cancer du sein n'a été identifié,
- les troubles du cycle ne doivent pas être considérés comme un problème de santé sérieux,
- l'Implanon a clairement démontré qu'il était une méthode contraceptive efficace (y compris chez les femmes obèses), malgré la faible dose de produit libérée,

le CHMP a recommandé le renouvellement de l'AMM pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice du produit sont définis dans l'Annexe III pour l'Implanon.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice validés correspondent à ceux de la version finale obtenue lors de la procédure du groupe de Coordination.

ANNEXE IV

CONDITIONS DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Autorités Nationales Compétentes, coordonnées par l'État Membre de Référence, devront s'assurer que les conditions suivantes sont respectées par les titulaires de l'AMM :

Le renouvellement sera accordé pour 5 années, aux conditions suivantes :

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) continuera à fournir un rapport périodique PSUR tous les 12 mois.
- Le MAH continuera à émettre tous les 6 mois des rapports sur les grossesses non désirées et les effets secondaires liés à l'insertion/au retrait (IRRE) du dispositif au cours des 5 années que compte la période de renouvellement.
- Outre les rapports sur les IRRE fournis tous les 6 mois, le MAH devra également soumettre les derniers résultats du programme de surveillance active en cours aux États-Unis.
- Le MAH soumettra une variation de type II en 2009 afin de présenter le nouvel Implanon (Implanon NXT). Une proposition de RMP pour l'Implanon NXT devra être incluse dans cette variation.
- Le MAH développera de nouveaux documents d'information et de conseil destinés aux professionnels de santé et aux femmes, consacrés aux troubles du cycle qui peuvent être observés au cours de l'utilisation de l'Implanon, et qui pourront être présentés à toute femme qui souhaite choisir l'Implanon comme moyen de contraception.

Les parties pertinentes des éléments mentionnés ci-dessus devront être intégrées dans une proposition de plan de gestion de risque (RMP) présentée par le MAH dans les 3 mois à venir. De plus, les questions suivantes doivent être incluses dans la proposition de RMP :

- Le poids de la patiente au moment du retrait sera demandé en cas de retrait anticipé de l'implant (y compris pour cause de grossesse) au cours du programme de surveillance active.
- Une mise à jour concernant les saignements dans la section 4.8 du résumé des caractéristiques du produit et sur la notice du produit, comme cela a été proposé dans l'étiquetage provisoire présenté par le MAH.