

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 17 septembre 2014, Gedeon Richter Plc a soumis une demande pour Levonelle et noms associés via une modification de type II de la procédure de reconnaissance mutuelle (UK/H/0803/001/II/022), le Royaume-Uni agissant en tant qu'État membre de référence (EMR). Les États membres concernés (EMC) étaient les suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque et Suède.

La modification appliquée était destinée à ajouter l'éfavirenz à la liste des médicaments interagissant avec le lévonorgestrel (LNG) dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des comprimés Levonelle 1500 microgrammes (mcg).

La modification de type II a débuté le 17 septembre 2014. L'ensemble des États membres a appuyé l'existence d'une interaction cliniquement pertinente, bien que quelques-uns ne soient pas sûrs des conseils à fournir pour gérer cette interaction. Par conséquent, la procédure a été adressée au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), au titre de l'article 13, paragraphe 1, alinéa 1, du règlement (CE) n° 1234/2008, par le Royaume-Uni, le 17 juin 2015. La procédure de 60 jours du CMDh a été initiée le 3 août 2015. La plupart des États membres, à l'exception de l'Italie (IT), se sont mis d'accord sur un avis final le soixantième jour de la procédure du CMDh, à savoir le 1^{er} octobre 2015. Aucun consensus n'ayant pu être obtenu, la procédure a été adressée au CHMP.

Le 1^{er} octobre 2015, le Royaume-Uni (RU), en tant qu'EMR, a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement de la Commission (CE) n° 1234/2008. Il a été demandé au CHMP d'émettre un avis sur la pertinence de l'administration d'une double dose de LNG 1500 mcg comme contraception d'urgence à des patientes suivant un traitement par inducteurs d'enzymes hépatiques, après un rapport sexuel non protégé ou un échec de la méthode de contraception, notamment chez les femmes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas utiliser de méthodes non hormonales, telles que les dispositifs intra-utérins au cuivre.

Le champ d'application de cette procédure se limite à Levonelle et noms associés, autorisés dans l'Union Européenne (UE) comme contraception hormonale d'urgence. Levonelle 1500 mcg et noms associés se présente sous la forme d'un seul comprimé.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Le CHMP a examiné l'ensemble des données disponibles provenant d'études cliniques, de la littérature publiée, d'expérience après mise sur le marché, y compris les réponses soumises par écrit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les résultats d'une consultation écrite menée auprès des patients et des consommateurs et des professionnels des soins de santé dans l'UE. Un résumé pertinent des conclusions est présenté ci-dessous.

(i) Réduction des taux plasmatiques avec éfavirenz et autres inducteurs enzymatiques

L'étude de Carten et al. (2012)¹ a utilisé un schéma d'expériences croisées et une dose cliniquement pertinente d'éfavirenz; la taille était raisonnable pour une étude d'interactions médicamenteuses. Malgré quelques variations générales, les données ont montré une réduction constante et nette, de moitié environ, des taux plasmatiques de LNG au cours d'une administration concomitante d'éfavirenz, avec des diminutions de l'ASC₀₋₁₂ du LNG de >40 % observées chez 90 % des femmes. En outre, les taux plasmatiques de LNG étaient inférieurs d'une amplitude similaire lorsque le LNG était administré

¹ Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2012:137192, 4 pages

sous forme d'implants contraceptifs chez des utilisatrices d'éfavirenz, par rapport aux femmes positives aux VIH n'ayant pas encore besoin de traitement antirétroviral. Considérés dans leur ensemble, ces éléments suggèrent que l'importance de l'effet de l'éfavirenz a été correctement estimée¹.

La pertinence du dosage divisé utilisé dans l'étude¹ pour le LNG en dose unique actuellement autorisé a été soulevée. Des données limitées concernant une dose de 6 mg de LNG montrent une Cmax supérieure à celle observée avec une dose de 1,5 mg, ce qui suggère que la saturation de l'assimilation du LNG ne se produit pas à la dose standard de contraception hormonale d'urgence. En outre, l'ASC, la principale mesure d'exposition, s'est généralement révélée² être proportionnelle à la dose. Enfin, la posologie utilisée¹ était la posologie précédemment approuvée pour Levonelle, qui a été changée en une dose unique de 1500 mcg suite à la démonstration que l'ASC_{0-∞} traduisait une exposition identique et qu'il n'existait pas de différences d'efficacité ou de sécurité entre 2 comprimés de 750 mcg de LNG (à 12 heures d'intervalle) et un comprimé de 1500 mcg administré en dose unique.

Par conséquent, le CHMP estime que les résultats de l'étude citée ci-dessus¹ devraient s'appliquer de la même manière à la contraception hormonale d'urgence par LNG, lorsqu'elle est prise en dose unique de 1500 mcg.

Des données spécifiques relatives aux interactions provoquées par d'autres inducteurs enzymatiques sur les doses de LNG utilisé en contraception hormonale d'urgence ne sont actuellement pas disponibles. Toutefois, des études de suivi après 14 jours de traitement par millepertuis ont montré des diminutions similaires >50 % dans l'ASC pour le midazolam ou l'alprazolam utilisés comme indicateurs de l'activité du CYP 3A4. Des diminutions de l'exposition au LNG présent dans les contraceptifs hormonaux combinés ont également été observées avec plusieurs inducteurs enzymatiques: l'ASC du LNG a été réduite de 36 à 47 % avec l'oxcarbazépine; de 40 à 46 % avec la carbamazépine; de 42 % avec la phénytoïne; de 37 % avec l'eslicarbazépine et de 40 % avec le pérampantel.

(ii) Importance clinique des taux plasmatiques réduits de LNG

Le CHMP a reconnu qu'il existait peu de données cliniques relatives à l'absence d'efficacité des contraceptifs contenant du LNG pris en même temps que des inducteurs de l'enzyme CYP 3A4 pour juger l'importance clinique des taux plasmatiques réduits de LNG au cours d'une contraception hormonale d'urgence.

Il existe également peu de données quant à l'efficacité de plus faibles taux de LNG pour la contraception hormonale d'urgence. Une petite étude (n=58 femmes utilisant un schéma d'expériences croisées) a montré une efficacité comparable du LNG à 750 et à 1500 mcg, en utilisant l'interruption de l'ovulation comme critère³ lorsque le LNG était pris au cours de la phase folliculaire, c'est-à-dire avant l'ovulation.

Deux études de groupes parallèles ont examiné l'efficacité contraceptive avec des doses plus faibles de LNG: une étude portant sur 361 femmes a montré des taux de grossesse bruts similaires lorsque les comprimés de LNG étaient pris 8 heures après un rapport non protégé avec deux formulations de comprimés de LNG 750 mcg qui n'étaient pas bioéquivalents. Une deuxième étude a examiné l'efficacité contraceptive de doses de LNG jusqu'à 400 mcg prises 3 heures après un rapport non protégé par 4 631 femmes au total. L'exposition au LNG 400 mcg a représenté le plus grand groupe, avec 2 801 patientes étudiées, 71 % pendant >6 mois et 48 % pendant >12 mois. Dans le groupe

² Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. (2002) Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Hum Reprod.*; 17(6):1472-6.

³ Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. (2004) Pituitary ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 70(6):442-50

traité par LNG 400 mcg, 75 grossesses ont été détectées, résultant en un taux d'échec de 3,52 % et un taux d'échec de la méthode de 1,69 %. La dose actuellement autorisée de 1 500 mcg n'était incluse dans aucune des études d'efficacité contraceptive; une comparaison directe de l'efficacité n'est donc pas possible. Les deux études d'efficacité contraceptive mentionnées ici ont notamment nécessité ou autorisé une utilisation répétée de LNG au cours du cycle et ces études ont examiné l'efficacité contraceptive lorsque le LNG était utilisé 3 ou 8 heures après un rapport non protégé et non lorsqu'il est utilisé conformément à la posologie actuelle, c'est-à-dire dans un délai de 72 heures suivant un rapport non protégé. Ce point est important car l'efficacité contraceptive de la contraception hormonale d'urgence par LNG diminue avec le temps, après un rapport non protégé, passant de 94 % dans les 24 heures suivant un rapport non protégé à 58 % si elle est initiée entre 48 et 72 heures. La dose efficace minimale de contraception hormonale d'urgence par LNG n'est actuellement pas connue.

De plus, lorsque d'autres formes de contraception contenant du LNG sont prises en compte, un schéma constant de contrôle contraceptif réduit se dessine, que ce soit en termes de saignements intercurrents, d'ovulation ou de grossesses se traduisant par des taux plasmatiques réduits de LNG au cours d'une utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques. Trois grossesses non désirées ont notamment été détectées chez les utilisatrices d'éfavirenz au cours d'une étude de 48 semaines avec des implants à base de LNG et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché possède dans sa base de données 6 rapports après mise sur le marché d'échec contraceptif avec une utilisation de millepertuis, un autre inducteur enzymatique.

Bien qu'il y ait peu de rapports d'effets indésirables relatifs à un échec de contraception au cours d'une utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques et d'une contraception hormonale d'urgence par LNG, et aucun avec l'éfavirenz spécifiquement, il s'agit vraisemblablement d'un sous-signal de perte d'efficacité en général lorsque des taux d'échec de contraception attendus et une large utilisation d'une contraception hormonale d'urgence par LNG sont pris en compte. Les raisons de ce sous-signal ne sont pas connues mais il pourrait être dû à une attente de moindre efficacité par rapport à d'autres contraceptifs.

Pour les formes de contraception non d'urgence contenant du LNG, l'efficacité réduite résultant de taux plasmatiques réduits est considérée comme entraînant un risque accru de grossesse. Ceci est reconnu dans les directives cliniques et les informations sur les contraceptifs hormonaux, où le recours à une contraception supplémentaire ou alternative est recommandé.

Le CHMP a reconnu que les taux d'exposition plasmatique de LNG variaient d'une femme à l'autre, mais les données provenant d'études portant sur des contraceptifs hormonaux combinés ont montré que les taux plasmatiques de LNG sont constamment réduits par l'utilisation concomitante d'inducteurs d'enzymes hépatiques, principalement des inducteurs d'enzymes CYP 3A4. La récente étude sur la contraception d'urgence contenant du LNG¹ a montré qu'une administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques de LNG (ASC) d'environ 50 %. La dose efficace minimale de LNG pour une contraception d'urgence n'a pas été établie, mais il est important de conserver des marges d'efficacité pour la contraception chez les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques.

(iii) Options de prise en charge - Augmentation de la dose/traitement alternatif

Actuellement, le RCP et la notice de Levonelle 1500 mcg et noms associés listent un certain nombre d'inducteurs enzymatiques qui peuvent affecter l'efficacité contraceptive mais ne fournissent pas d'informations sur l'importance de cet effet ou de conseils sur la prise en charge appropriée de cette interaction, autre que l'indication faite à la patiente d'en informer son médecin. Les cliniques spécialisées ne connaissent pas nécessairement l'importance de ces interactions et les femmes se fient au conseil de ces cliniques spécialisées. Par conséquent, le CHMP a recommandé l'ajout dans le RCP d'un conseil clair relatif à ces interactions à l'intention de l'ensemble des personnes pouvant être amenées à fournir une contraception hormonale d'urgence.

Les RCP des moyens de contraception habituels contenant du LNG recommandent l'utilisation de méthodes de contraception supplémentaires ou alternatives, selon la durée d'utilisation de l'inducteur enzymatique.

Il est convenu qu'une femme prenant un inducteur enzymatique utiliserait idéalement un moyen de contraception qui ne serait pas affecté par cette interaction; il est ainsi peu probable que cette femme ait besoin d'une contraception hormonale d'urgence. Cela peut toutefois ne peut s'avérer réaliste dans toutes les situations. Actuellement, deux autres formes de contraception d'urgence sont disponibles: l'ulipristal acétate et les dispositifs intra-utérins au cuivre. Dans les informations sur le produit pour l'ulipristal acétate, il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques en raison d'une augmentation du métabolisme. La mise en place d'un dispositif intra-utérin au cuivre est une procédure qui doit être réalisée par une personne qualifiée et cette option peut ne pas être disponible, adaptée ou acceptable pour toutes les femmes. De plus, avant d'avoir recours à cette option, une femme doit tout d'abord être consciente des risques associés avec les médicaments interagissant avec le LNG. Le CHMP a ainsi conclu qu'il existait un besoin de conseils opportuns et clairs relatifs aux interactions cliniquement pertinentes.

Une partie de ces conseils aux femmes concerne un ajustement de la dose destiné à contrecarrer les taux plasmatiques réduits de LNG lorsque l'éfavirenz et d'autres médicaments inducteurs d'enzymes sont utilisés. À partir des données disponibles, il a été proposé d'utiliser une double dose de contraception hormonale d'urgence par LNG au cours et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par des inducteurs enzymatiques actuellement listés dans le RCP de ce produit. Sur cette base, une double dose de contraception hormonale d'urgence par LNG est recommandée chez les utilisatrices d'éfavirenz et de tous les autres inducteurs enzymatiques. Les dispositifs intra-utérins au cuivre peuvent être utilisés jusqu'à 5 jours après un rapport non protégé, mais peuvent ne pas être adaptés à toutes les femmes pour des raisons médicales (par exemple, suite à une expulsion ou une perforation récentes, en cas d'infections vaginales récurrentes et chez les femmes positives au VIH, pour qui un risque accru de saignement n'est pas souhaitable), des problèmes d'accès à la technique (absence de disponibilité de professionnels des soins de santé qualifiés pour cet acte) ou un choix personnel (par exemple, pour des femmes qui ne seraient pas engagées dans une relation durable au moment du rapport non protégé). La décision de recourir ou non à un dispositif intra-utérin au cuivre devrait au final être une décision clinique tenant compte de la situation individuelle.

Le CHMP a considéré la possibilité qu'une double dose ne soit pas appropriée pour compenser les effets de puissants inducteurs enzymatiques. Bien que cette possibilité existe, une double dose résulterait toujours en des taux plasmatiques de LNG plus élevés qu'avec la posologie actuelle et limiterait ainsi le risque d'échec contraceptif. Il est intéressant de noter qu'une publication récente portant sur une petite étude pharmacocinétique⁴ chez des femmes obèses et des femmes ayant un IMC normal a rapporté que la C_{max} et l' $ASC_{(0-2,5h)}$ du LNG total étaient doublées lorsqu'une double dose de contraception hormonale d'urgence par LNG (3000 mcg de LNG) était utilisée. Bien que cette étude n'inclue pas d'inducteurs enzymatiques, elle suggère que la linéarité de la C_{max} est maintenue jusqu'à 3 mg de LNG.

Inversement, une double dose pourrait surcompenser les effets d'inducteurs enzymatiques moins puissants. Toutefois, dans ce cas, l'exposition au LNG serait inférieure à celle observée chez une femme prenant une double dose (c'est-à-dire 3 mg de LNG) sans prise concomitante d'inducteur enzymatique. Des données non cliniques, une étude de cohorte prospective examinant les issues de grossesses humaines suite à un échec de contraception hormonale d'urgence par LNG et des données provenant de rapports après mise sur le marché de surdosage suggèrent tous qu'un surdosage

⁴ Edelman, A.B., Cherala, G., Blue, S.W., Erikson, D.W., Jensen, J.T., (2016) Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*, in press.

(exceptionnel ou occasionnel) ne provoque pas d'effets indésirables graves et aucune inquiétude en matière de sécurité n'a été soulevée. Il est par conséquent également peu probable qu'apparaissent des inquiétudes relatives à la sécurité par rapport à la surcompensation d'inducteurs enzymatiques moins puissants.

En conclusion, le CHMP a convenu que, bien que l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au cuivre puisse être l'option privilégiée en cas de contraception d'urgence chez une personne prenant des inducteurs enzymatiques, recommander la prise d'une double dose de contraception hormonale d'urgence par LNG représente une option de prise en charge pragmatique, ne comportant aucun problème de sécurité connu, en vue de limiter le risque d'échec contraceptif chez les femmes ne pouvant pas ou ne souhaitant pas utiliser un dispositif intra-utérin au cuivre. Les modifications du texte du RCP et de la notice répondent de façon appropriée à l'ensemble de ces inquiétudes.

(iv) Communication à l'intention des professionnels des soins de santé et des patientes sur l'utilisation d'une double dose dans le cadre d'une contraception hormonale d'urgence

Des inquiétudes ont été soulevées par le CHMP quant à la possibilité d'erreurs médicamenteuses liées à la délivrance sans ordonnance (c'est-à-dire, des patientes ciblées n'utilisant pas de double dose car n'étant pas au courant). Il existe un besoin d'éducation des professionnels des soins de santé et des patientes aux problèmes d'interactions et aux recommandations qui en découlent. On considère qu'une formation spécifique n'est pas nécessaire pour les professionnels des soins de santé et qu'il est préférable d'envoyer un courrier aux professionnels des soins de santé (DHPC) afin d'attirer leur attention sur la modification des conseils de prescription. À cet égard, le CHMP a recommandé que les autorités nationales compétentes reviennent sur les modifications du RCP et sur les raisons ayant conduit à ces modifications, via leurs moyens habituels de communication avec les professionnels des soins de santé.

En outre, le CHMP a considéré que les instructions relatives à une modification de la dose pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques devraient être intégrées à la notice et apparaître également sur l'étiquetage de l'emballage extérieur du produit, l'information devant être disponible avant ou pendant l'achat des médicaments, afin que la patiente dispose du nombre de boîtes suffisant. À cet égard, le CHMP a recommandé que, afin d'améliorer la transmission d'informations, l'effet des inducteurs enzymatiques soit inclus directement après les instructions relatives à la posologie habituelle, sur le même côté de l'emballage.

De cette façon, le CHMP souhaitait garantir que les instructions relatives à la posologie soient aussi claires que possible sur l'étiquetage de l'emballage extérieur et sur la notice, afin de maintenir une délivrance sans ordonnance sans pour autant augmenter le risque d'erreurs médicamenteuses. Afin d'évaluer l'efficacité et la lisibilité de ces conseils sur l'information du produit, une consultation a été menée auprès de groupes de patients, de consommateurs et de professionnels des soins de santé concernés dans toute l'UE. Cette consultation a montré que la majorité des utilisatrices potentielles étaient en mesure d'identifier correctement, à partir des informations fournies, quand il serait approprié d'utiliser une dose unique et quand il serait approprié d'utiliser une double dose, en raison de l'utilisation concomitante ou récente de médicaments interagissant avec le produit ou de demander conseil à un professionnel des soins de santé. Les réponses des personnes consultées ont également mis en lumière un faible niveau de connaissance des interactions avec la contraception hormonale d'urgence par LNG, soulignant le besoin de communications nationales proactives sur le résultat du présent examen. Pour cette raison, le CHMP a discuté les éléments clés pour la communication destinée aux professionnels des soins de santé et aux patientes, afin de faciliter la communication au niveau national.

En outre, les conclusions scientifiques de cette évaluation s'appliquant également aux médicaments contenant du LNG dosé à 750 mcg indiqués dans la contraception d'urgence, les titulaires des

autorisations de mise sur le marché devraient tenir compte de cette recommandation et appliquer les conclusions scientifiques à ces produits de la même manière.

Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du LNG dosé à 750 mcg et 1500 mcg indiqués dans la contraception d'urgence ne sont pas inclus dans la présente évaluation mais sont actuellement autorisés dans l'UE, ou sont soumis à des procédures d'autorisations futures par les États membres, le CHMP recommande que les États membres concernés prennent pleinement en compte ces conclusions scientifiques.

De façon générale, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque de Levonelle 1500 mcg et médicaments associés reste favorable, sous réserve des modifications convenues concernant les informations sur le produit.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- Le comité a tenu compte de la saisine au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement n° 1234/2008.
- Le comité a revu l'ensemble des données disponibles provenant d'études cliniques, de la littérature publiée, d'expérience après mise sur le marché, y compris les réponses soumises par écrit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, étayant l'efficacité et la sécurité de Levonelle 1500 mcg et noms associés par rapport à son interaction avec l'éfavirenz. En outre, le comité a discuté les données concernant d'autres inducteurs d'enzymes hépatiques, y compris les barbituriques et d'autres médicaments destinés au traitement de l'épilepsie, de la tuberculose (comme la rifampicine) et les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis.
- Le comité a également pris en compte les consultations écrites des consommateurs, des patientes et des professionnels des soins de santé avant de recommander les modifications à apporter aux informations sur le produit.
- Le CHMP a conclu que, compte tenu des données disponibles pour Levonelle 1500 mcg et noms associés, des informations relatives à l'effet d'éfavirenz et d'autres inducteurs enzymatiques lorsqu'il est pris simultanément, ou durant les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par inducteurs enzymatiques, devraient être disponibles. Afin de gérer l'effet de cette interaction, les modifications apportées aux informations sur le produit incluent notamment la recommandation d'une double dose de Levonelle 1500 mcg et noms associés lorsque la mise en place d'un dispositif intra-utérin au cuivre n'est pas adapté ou disponible.

Au vu des informations qui précèdent, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque de Levonelle 1500 mcg et noms associés reste favorable, sous réserve des modifications convenues concernant les informations sur le produit.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Levonelle 1500 mcg et noms associés.