

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel ou de l'acétate d'ulipristal.

Les contraceptifs d'urgence peuvent être utilisés pour prévenir une grossesse non désirée après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. Les contraceptifs d'urgence peuvent se diviser en médicaments contenant du lévonorgestrel (LNG) et ceux contenant de l'acétate d'ulipristal; ils agissent en inhibant et/ou retardant l'ovulation.

L'utilisation de la contraception d'urgence est une méthode occasionnelle qui est bien moins efficace que la plupart des médicaments contraceptifs utilisés régulièrement, tels que les contraceptifs hormonaux combinés, les pilules progestatives et diverses méthodes durables, comme les dispositifs et implants intra-utérins.

Le 16 janvier 2014, l'Agence suédoise a envoyé une notification pour une saisine au titre de l'Article 31 de la directive 2001/83 CE concernant tous les contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA, demandant au CHMP de donner son avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché. Il a été demandé au CHMP de déterminer si l'efficacité des contraceptifs d'urgence était affectée en fonction de la masse corporelle et/ou de l'indice de masse corporelle (IMC) des femmes.

Le CHMP a étudié toutes les données issues des études cliniques, de la littérature publiée, de l'expérience après la mise sur le marché, notamment des réponses transmises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), concernant l'efficacité des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA, en particulier concernant le rapport avec le poids/l'IMC élevés des femmes.

#### Lévonorgestrel (LNG)

Le LNG est un progestagène de synthèse. Pour une contraception d'urgence, il faut prendre un comprimé de 1,5 mg de LNG ou deux comprimés de 0,75 mg de LNG en une fois. Ces produits sont indiqués pour une contraception d'urgence dans les 72 heures (3 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou l'échec d'un contraceptif et ont été approuvés dans plus de 100 pays dans le monde; ils sont utilisés depuis plus de 30 ans.

Huit études pertinentes sur les contraceptifs d'urgence contenant du LNG sont disponibles dans la littérature publique.

Lors de la transmission des données, une analyse a été fournie sur trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 <sup>1</sup> et 2002 <sup>2</sup>; Dada et al., 2010 <sup>3</sup>), ainsi qu'une analyse de deux autres études (Creinin et al., 2006 <sup>4</sup>; Glasier et al., 2010 <sup>5</sup>).

Les autres études ont été transmises sous la forme d'une littérature publiée.

Les données issues d'essais cliniques ayant évalué l'effet d'une masse corporelle élevée/d'un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive sont limitées et peu concluantes. Dans la méta-analyse portant sur les trois études de l'OMS, incluant principalement des femmes africaines et asiatiques, aucune

- 
- 1 von Hertzen H et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428-33.
  - 2 von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10
  - 3 Dada OA et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373-378.
  - 4 Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.
  - 5 Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62.

tendance indiquant une efficacité réduite avec l'augmentation de la masse corporelle/de l'IMC n'a été observée (Tableau 1). En revanche, dans les deux études comparatives de Creinin et collègues (2006) et Glasier et collègues (2010), incluant principalement des femmes blanches, une efficacité contraceptive réduite a été observée avec l'augmentation de la masse corporelle ou de l'IMC (Tableau 2). Les deux méta-analyses ont exclu la prise plus de 72 heures après un rapport non protégé (c'est-à-dire une utilisation du LNG hors RCP) et les femmes ayant eu d'autres rapports non protégés.

**Tableau 1** : Méta-analyse de trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	En insuffisance pondérale 0 - 18,5	Normal 18,5-25	En surpoids 25-30	Obèse ≥ 30
N total	600	3 952	1 051	256
N grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalle de Confiance	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

**Tableau 2** : Méta-analyse d'études de Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	En insuffisance pondérale 0 - 18,5	Normal 18,5-25	En surpoids 25-30	Obèse ≥ 30
N total	64	933	339	212
N grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesses	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Intervalle de Confiance	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Les données sont actuellement trop limitées et donc pas assez précises pour établir clairement si l'efficacité est influencée de façon négative par l'augmentation de la masse corporelle et de l'IMC; par exemple, pour la catégorie obèse (IMC ≥30), trois grossesses ont été signalées dans la première analyse et onze dans la deuxième. On ignore l'explication des résultats contradictoires des deux méta-analyses. Globalement, les données actuelles ne sont pas considérées comme étant suffisamment fiables pour soutenir la recommandation actuelle d'une efficacité réduite chez les femmes de plus de 75 kg et d'une inefficacité chez les femmes de masse corporelle supérieure à 80 kg, telle qu'elle est actuellement incluse dans les informations sur le produit d'un médicament contraceptif d'urgence contenant du LNG (Norlevo).

Plusieurs facteurs différents ont un effet sur la fertilité d'une femme et la capacité des contraceptifs d'urgence à prévenir une grossesse, par exemple, le moment de la prise de la contraception d'urgence par rapport au rapport sexuel, la probabilité de conception, des rapports non protégés supplémentaires, l'âge, le groupe ethnique, les infections antérieures de l'appareil génital, la fertilité de l'homme, etc. Cela se traduit par la grande variété d'estimations de la proportion de grossesses empêchées entre les différentes études. Par conséquent, même si les données de certaines études suggèrent une plus faible capacité des contraceptifs d'urgence contenant du LNG à prévenir les grossesses chez les femmes ayant une masse corporelle/un IMC plus élevés, il ne s'agit que d'un

facteur influençant l'effet de ces médicaments et il est difficile de définir un certain seuil de poids/IMC à partir duquel aucun effet n'est observé.

Globalement, concernant les contraceptifs d'urgence contenant du LNG, la conclusion est qu'il existe des données limitées concernant l'effet de la masse corporelle/de l'IMC élevés sur l'efficacité contraceptive.

Le CHMP a suggéré qu'un avertissement dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) était une mesure courante adéquate de minimisation des risques pour signifier qu'il existe des données limitées et peu concluantes concernant une possible efficacité réduite chez les femmes ayant une masse corporelle/un IMC élevés. Par ailleurs, les données des deux méta-analyses doivent se traduire dans la rubrique 5.1 du RCP. Ces informations doivent également être indiquées sur la notice. De plus, du fait que les données limitées disponibles ne confirment pas avec certitude la conclusion d'une réduction de leur effet contraceptif chez les femmes ayant une masse corporelle élevée, aucun ajustement de la dose n'est recommandé à ce stade et toute information déjà incluse dans la rubrique 4.2 du RCP et faisant référence à l'effet et à la masse corporelle doit être supprimée.

### **Acétate d'ulipristal (UPA)**

L'acétate d'ulipristal (UPA) (30 mg) (ellaOne) est un modulateur des récepteurs de la progestérone synthétique oral qui agit par une liaison de haute affinité au récepteur de la progestérone humain. Ce produit est indiqué pour la contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou l'échec d'un contraceptif. L'UPA a été approuvé dans 73 pays et est commercialisé depuis cinq ans.

Les données utilisées dans les analyses de l'effet de l'UPA en fonction du poids/de l'IMC se fondent partiellement sur les deux mêmes études susmentionnées pour le LNG et sur une autre étude contrôlée randomisée (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), ainsi que sur une étude ouverte (HRA2914-509). Des analyses semblables ont été réalisées. Dans le groupe de l'UPA, une tendance à l'accroissement du nombre de grossesses a été observée avec une augmentation du poids ou de l'IMC. Cependant, les analyses se fondent sur un nombre limité de femmes, en particulier dans les catégories des masses corporelles/IMC les plus élevés, ce qui aboutit donc à des limites de confiance à 95 % très larges et qui se chevauchent.

Si les analyses des données des trois essais contrôlés randomisés dans lesquels 2 098 femmes ont reçu de l'UPA indiquent un faible effet de la masse corporelle ou de l'IMC sur les taux de grossesses, l'étude ouverte (n=1 241) n'indique aucun effet de ce genre. Ces données ne fournissent aucune indication claire d'un effet du poids ou de l'IMC sur l'efficacité en général ou, en particulier, chez les femmes en surpoids ou obèses.

Les données sont actuellement trop limitées et donc pas assez précises pour établir clairement si l'efficacité est influencée de façon négative par l'augmentation de la masse corporelle et de l'IMC.

Tableau 3 : Méta-analyse de quatre études cliniques réalisées avec l'UPA

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	En insuffisance pondérale 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	En surpoids 25 - 30	Obèse 30 -
<b>N total</b>	128	1 866	699	467
<b>N grossesses</b>	0	23	9	12
<b>Taux de grossesses</b>	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
<b>Intervalle de Confiance à 95 %</b>	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

Le CHMP a conclu qu'un avertissement dans la rubrique 4.4 du RCP était approprié pour indiquer qu'il existe des données limitées et peu concluantes concernant une possible efficacité réduite chez les femmes ayant une masse corporelle/un IMC élevés et que chez toutes les femmes, la contraception d'urgence doit être prise aussi rapidement que possible après un rapport non protégé, quels que soient la masse corporelle ou l'IMC de la femme. Par ailleurs, les données de la méta-analyse doivent être indiquées dans la rubrique 5.1 du RCP.

Les informations fournies sur le RCP doivent également apparaître sur la notice.

De plus, le CHMP est d'avis que la réalisation d'une étude pharmacodynamique/pharmacocinétique (PD/PC) peut fournir des informations qui peuvent permettre de caractériser davantage le risque d'efficacité réduite chez les femmes qui présentent une masse corporelle/un IMC élevés et l'inhibition de l'ovulation. Considérant la nécessité de caractériser davantage ce risque, il est fortement recommandé aux titulaires de l'AMM d'étudier l'effet pharmacodynamique (inhibition de l'ovulation) du LNG chez les femmes obèses à l'avenir.

### Conclusion générale

Globalement, concernant les contraceptifs d'urgence contenant du LNG, la conclusion est qu'il existe des données limitées et incohérentes relativement à l'effet de la masse corporelle/de l'IMC élevés sur l'efficacité contraceptive. Dans les trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002; Dada et al., 2010), il n'a été observé aucune tendance de réduction de l'efficacité avec une augmentation de la masse corporelle/de l'IMC, tandis que dans les deux autres études (Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010), une efficacité contraceptive réduite a été observée avec une augmentation de la masse corporelle ou de l'IMC. Les deux méta-analyses ont exclu l'utilisation hors RCP de contraceptifs d'urgence contenant du LNG, c'est-à-dire la prise plus de 72 heures après un rapport non protégé, et les femmes ayant eu d'autres rapports non protégés.

Pour les contraceptifs d'urgence contenant de l'UPA (ellaOne), la conclusion est que les données limitées et peu concluantes suggèrent que l'efficacité de l'UPA peut être réduite avec une masse corporelle élevée chez la femme. De plus, chez toutes les femmes, la contraception d'urgence doit être prise dès que possible après le rapport non protégé.

## **Rapport bénéfice/risque**

Le Comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA restait positif pour toutes les femmes, indépendamment de leur masse corporelle/IMC, sous réserve des modifications des informations sur les produits et avertissements approuvés.

## **Motifs des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Considérant que

- Le Comité a examiné la procédure visée à l'Article 31 de la Directive 2001/83/CE pour les médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA.
- Le Comité a étudié toutes les données issues des études cliniques, de la littérature publiée, de l'expérience après la mise sur le marché, notamment des réponses transmises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), concernant l'efficacité des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA, en particulier concernant un possible effet du poids/de l'IMC élevés des femmes.
- Le CHMP a conclu que les données disponibles étaient limitées et ne confirmaient pas une conclusion claire indiquant qu'une masse corporelle élevée réduit l'efficacité des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA. Les données disponibles doivent être incluses dans les informations sur les produits, mais aucune restriction d'utilisation fondée sur la masse corporelle/l'IMC n'est recommandée à ce stade.
- Le Comité a considéré qu'au regard des données actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA était favorable, sous réserve d'avertissements et autres modifications des informations sur les produits. En particulier, les données limitées, mais peu concluantes, suggèrent que l'efficacité de ces médicaments peut être réduite avec une masse corporelle élevée chez la femme.

En conséquence, le Comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contraceptifs d'urgence contenant du LNG ou de l'UPA restait positif, sous réserve des modifications des informations sur les produits et avertissements approuvés.