

Numero unique de document :GT052015013

Date document : 16/03/2015

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : CARDIO ENDOC

Personne en charge : Isabelle YOLDJIAN

Médicaments de diabétologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Séance du 12 février 2015 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. FAURE Sébastien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme GIRARDIN Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. KALOUSTIAN Edgar	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme KUTTENN Frédérique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme MAZOUNI Chafika	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
M. MENARD Jean-Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
M. NAETT Marc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. SAINT Fabien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
M. BELAIBA Maher	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme DAYANI Pauline	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme DRUET Céline	Directrice Ajointe DP CARDIO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme ECHEMANN Muriel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. EMMERICH Joseph	Directeur DP CARDIO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme LEHELLEY Christine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme PEREL Clémence	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. PERSONNE Stéphane	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme SACCAL-DIAB Dahlia	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme THOMASSIN Camille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme UZZAN Muriel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme WAECHTER Anne-Isabelle	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme YOLDJIAN Isabelle	Chef de pôle DP CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Présentation sur les insulines biosimilaires	CP / SP	Pour information	Non	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Androcur 50 mg comprimés (Laboratoires Bayer)	MU	Pour discussion	Non	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	CT	Pour discussion	Oui	
4.1	Slinda 4 mg comprimés (Laboratoires Velvian)				
5.	Tour de Table	DSD	Pour discussion	Oui	
	Variation clinique Esmya (II/28)				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Androcur 50 mg comprimés (Laboratoires Bayer)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires Bayer proposent de changer le schéma d'administration d'Androcur 50 mg indiqué dans les hirsutismes majeurs d'origine non tumorale chez la femme. Les schémas actuels de l'AMM seraient responsables du nombre plus élevé de méningiomes sous traitement observés en France en comparaison aux autres pays européens. Les laboratoires Bayer répondent à la mesure d'instruction du 27 juillet 2013.

Question posée	Le schéma d'administration proposé par les Laboratoires Bayer est-il acceptable ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	6
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	<p>AVIS DEFAVORABLE à la demande de modification du schéma posologique proposé par les laboratoires Bayer pour Androcur 50 mg, comprimé sécable dans l'indication hirsutisme chez la femme.</p> <p>La rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » de l'AMM d'Androcur 50 mg, comprimé sécable propose actuellement les trois schémas posologiques possibles</p>

d'administration suivants :

- 1er schéma thérapeutique :

- du 1er au 10ème jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour.
- du 11ème au 21ème jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour.
- du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.

Puis reprendre le traitement selon la même séquence.

Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.

Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.

En cas d'absence de saignement utérin pendant les 7 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'ANDROCUR 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit mais associer des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence de saignement de privation, confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.

- 2ème schéma thérapeutique :

Il associe 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe de 35 µg d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant :

- du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour.
- 21ème jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.
- du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.

Puis reprendre le traitement selon la même séquence.

Ce schéma est contraceptif dès le 1er cycle de traitement.

- 3ème schéma thérapeutique en cas de contre-indication à un estrogène de synthèse le schéma thérapeutique suivant peut être prescrit :

- du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée.
- du 21ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 8 jours.

Puis reprendre le traitement selon la même séquence.

Cependant dans ce cas, il est nécessaire de prendre des mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, ce schéma n'ayant pas été démontré contraceptif avant le 3ème cycle.

- Après la ménopause :

ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.

Selon le laboratoire, le schéma posologique le plus fréquemment utilisé en France (50 mg pendant 20 j/cycle correspondant au schéma n°3 de l'AMM) serait associé à un risque plus élevé de méningiomes que le schéma 100 mg pendant 10 j/cycle.

Afin de diminuer ce risque, le laboratoire propose un nouveau schéma posologique d'administration (proche du schéma 2 de l'AMM), qui consiste à administrer 2 cps d'Androcur pendant 10 jours en association à une contraception estro-progestative du 1er au 21 jours du cycle (acétate de cyprotérone/éthinylestradiol), suivie par une phase d'une pause de 7 jours.

- **Au plan de l'efficacité** :

Il n'a pas été fourni de donnée, ni de publication permettant de privilégier le nouveau schéma proposé en comparaison aux schémas existants. En effet, il n'existe pas d'étude dans la littérature ni menée par le laboratoire, comparant l'efficacité des 3

schémas de l'AMM entre eux ou d'un des 3 schémas par rapport au nouveau schéma proposé.

Il est à noter que la dose cumulée est identique entre le nouveau schéma et les schémas actuels (50 mg pendant 20 jours équivaut à 100 mg pendant 10 jours).

En conséquence, il n'existe à ce jour aucun rationnel scientifique permettant de privilégier l'un ou l'autre des schémas.

En revanche, d'un point de vue pharmacologique et selon les experts interrogés, l'administration d'Androcur sur 20 jours apparaît plus adaptée que celle sur 10 jours car elle permettrait de garantir un effet anti-androgène prolongé et d'éviter ainsi l'échappement au traitement qui survient à chaque cycle pour le schéma qui ne couvre 10 jours sur 28.

▪ **Au plan de la sécurité :**

Il n'existe pas de données comparatives sur la sécurité des 3 schémas entre eux ou en comparaison au nouveau schéma proposé.

Le laboratoire n'a pas démontré que son nouveau schéma posologique présentait moins de risque de survenue de méningiomes, d'autant que la dose cumulée est identique.

De plus, les données apportées par le laboratoire sont insuffisantes pour démontrer que la proportion plus importante de méningiomes rapportés en France par rapport aux autres pays européens est liée au schéma majoritairement prescrit en France (Androcur 50mg x 20j + E2 naturel percutané ou oral). Par ailleurs, le rôle de la progestérone et des progestatifs sur la croissance des méningiomes n'a pas été établi. Le différentiel de nombre de méningiomes observé entre la France et les autres pays européens peut s'expliquer par les données d'exposition qui montrent que le produit est majoritairement prescrit en France. A noter, une information sur le risque de méningiomes est déjà présente dans le RCP et la NOTICE du médicament.

Enfin, le schéma proposé par les laboratoires Bayer qui associe une contraception estro-progestative de type acétate de cyprotérone/éthynylestradiol présente un risque élevé de thrombose veineuse (cf. données issues de la réévaluation de cette association dans le cadre d'un arbitrage européen en 2013).

- **En pratique actuelle**, les schémas 1 et 2 de l'AMM ne sont pas utilisés et les praticiens utilisent majoritairement le schéma ci-dessous correspondant au schéma 3 de l'AMM avec possibilité de réduction des doses après stabilisation des symptômes :

« **Dose d'attaque :**

- **J1 à J20 : 1 cp d'Androcur + estradiol ou valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.**

- **J21 à J28 : pas de traitement**

Après stabilisation des symptômes, dose d'entretien : ½ à 1 cp/ j d'Androcur, en fonction des signes cliniques toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol les 20 premiers jours du cycle.

Après la ménopause : ½ à 1 cp/ j pendant 21 jours si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive ».

Ce schéma posologique présente les avantages suivants : effet anti androgène prolongé, absence d'exposition inutile à un estro-progestatif et réduction des doses dès que l'efficacité a été obtenue afin de diminuer les effets indésirables liés au traitement. En outre, le fait de ne proposer qu'un seul schéma posologique clarifierait les recommandations à destination des prescripteurs et permettrait d'homogénéiser les pratiques, dans l'intérêt des patients. C'est pourquoi il devrait être désormais privilégié.

En conclusion :

- le laboratoire n'a pas démontré que le schéma posologique demandé présentait moins de risque de survenue de méningiomes, d'autant que la dose cumulée d'Androcur est identique entre le schéma le plus utilisé actuellement en France (schéma 3) et le nouveau schéma proposé par le laboratoire.

- L'administration d'Androcur sur 20 jours apparaît par ailleurs plus adaptée que celle

sur 10 jours car elle permettrait de garantir un effet anti-androgène prolongé et d'éviter ainsi l'échappement au traitement qui survient à chaque cycle lorsque le traitement est donné 10 jours sur 28.

- le schéma posologique proposé par le laboratoire présente un risque élevé de thrombose veineuse pour les patientes du fait de l'association à une association estro-progestative de type acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

- De plus, les schémas 1 et 2 de l'AMM ne sont pas utilisés, les praticiens utilisent le schéma 3 de l'AMM avec la possibilité de réduire les doses lorsque les symptômes sont stabilisés.

En conséquence, la demande du laboratoire est rejetée et il lui sera proposé de modifier la rubrique 4.2 en ne mentionnant plus que le seul schéma de posologique suivant, qui correspond au schéma 3 de l'AMM (avec l'ajout de la dose d'entretien) :

« **Dose d'attaque :**

- **J1 à J20 : 1 cp d'Androcur + estradiol ou valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.**

- **J21 à J28 : pas de traitement**

Après stabilisation des symptômes, dose d'entretien : ½ à 1 cp/ j d'Androcur, en fonction des signes cliniques toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol les 20 premiers jours du cycle.

Après la ménopause : ½ à 1 cp/ j pendant 21 jours si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive ».

Enfin, le laboratoire devra continuer à suivre le risque de méningiomes au travers des prochains PSURs d'androcur et transmettre à l'ANSM tout élément nouveau concernant ce risque.

Avis majoritaires

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier

Nom du dossier	Slinda 4 mg comprimés (Laboratoires Velvian)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique :

Les laboratoires Velvian sollicitent une Autorisation de Mise sur le Marché pour un contraceptif oral uniquement progestatif, Slinda, contenant de la drospirénone à la dose de 4 mg par comprimé actif. L'indication revendiquée est « Contraception orale ». Le schéma de prise proposé est 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés placebos. La demande est effectuée en procédure décentralisée, avec la France comme pays destinataire.

Question posée

Le rapport bénéfice/risque de Slinda est-il favorable au vu des données d'efficacité et de sécurité déposées par le laboratoire ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	0
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée

A ce stade de l'évaluation (premier tour), le rapporteur européen a jugé le rapport

bénéfice/risque de Slinda défavorable au vu des données d'efficacité et de sécurité déposées par le laboratoire. En effet, plusieurs objections majeures ont été soulevées (Qualité et Clinique). Le Groupe de travail partage l'avis d'un rapport Bénéfice/risque défavorable. Il souligne le manque de clarté sur la définition de la population cible, notamment au regard du profil de sécurité d'emploi (profil de saignements, effets sur la sécrétion endogène d'E2 notamment).

Avis majoritaires

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance
-------------------------------	------------	-----------------

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Esmya (Gedeon Richter)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Variation européenne de type II concernant une demande d'extension d'indication de la spécialité ESMYA 5 mg comprimé, indiquée dans "*le traitement pré opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer*", avec une durée du traitement ne doit pas dépasser deux cycles de traitement de trois mois chacun.

Dans le cadre de cette variation, le laboratoire demande une extension de la durée du traitement jusqu'à 4 cycles de trois mois.

Pour justifier sa demande le laboratoire a soumis les résultats d'une étude clinique qui a comparé les doses de 5 et 10 mg administrées pendant 4 cycles de 3 mois et les résultats d'une étude d'extension où la dose 10 mg a été initialement administrée pendant 2 cycles puis maintenue pendant 2 cycles supplémentaires.

Question posée	Les données cliniques soumises à l'appui de cette demande permettent-elles de justifier l'extension de la durée du traitement?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	Les membres du groupe de travail soutiennent la position de l'ANSM: avis défavorable à cette extension d'indication en particulier pour des raisons de sécurité d'emploi (effet sur l'endomètre).	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance