

Etude EMPOWER : Protocole d'étude

Procter & Gamble Pharmaceuticals
Procter & Gamble Technical Centres Ltd
Rusham Park, Whitehall Lane
Egham, Surrey, TW20 9NW, UK

Etude prospective de cohorte contrôlée, sans intervention, de l'usage d'Intrinsa

| | |
|---|---|
| <u>DATE DU PROTOCOLE:</u> | 10 septembre 2007 |
| <u>PHASE DE DEVELOPPEMENT:</u> | Etude post-marketing |
| <u>PRODUITS:</u> | Intrinsa/Livensa (patch transdermique à la testostérone, 300 microgrammes sur 24 heures) |
| <u>PARTENAIRES EXTERNES:</u> | ZEG – Center for Epidemiology and Health Research Invalidenstrasse 115 10115 Berlin Germany |
| <u>PRINCIPLE INVESTIGATOR:</u> | Jürgen Dinger Invalidenstrasse 115 10115 Berlin Germany |
| <u>ADVISORY BOARD:</u> | Samuel Shapiro, South Africa, chairman Angeles Alonso, Spain Gloria Bachmann, USA Mike Kenward, UK Nicholas Moore, France Alfred Mück, Germany |
| <u>DATE D'APPROBATION DU PROTOCOLE:</u> | <i>10 septembre 2007</i> |
| <u>DEBUT DU RECRUTEMENT PATIENT:</u> | Q4/2007 |
| <u>DERNIER SUIVI:</u> | Q3/2015 |
| <u>RAPPORT FINAL:</u> | Q4/2015 |

Sommaire

Page

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations et définition des termes utilisés | 3 |
| 1. Introduction..... | 4 |
| 2. Objectifs de l'étude | 5 |
| 3. Plan d'investigation..... | 5 |
| 3.1. Type de l'étude | 5 |
| 3.2. Sélection de la population d'étude | 6 |
| 3.3. Recueil des données et phases d'étude..... | 8 |
| 3.3.1. Phase clinique | 8 |
| 3.3.2. Phase de suivi..... | 9 |
| 3.3.3. Validation des évènements déclarés par les patientes..... | 10 |
| 3.3.4. Sujets perdus de vue pendant le suivi | 11 |
| 3.3.5. Sujets ayant déjà reçu de l'Intrinsa..... | 11 |
| 3.4. Traitement des données..... | 11 |
| 3.5. Méthodes statistiques | 12 |
| 3.5.1. Plans d'analyse statistique..... | 12 |
| 3.5.2. Considérations de puissance et taille d'échantillon..... | 13 |
| 4. Conduite éthique de l'étude et protection de la vie privée des sujets..... | 15 |
| 4.1. Contrôle institutionnel | 16 |
| 4.2. Consentement du sujet | 16 |
| 5. Publications | 17 |
| 6. Déroulement/gestion de l'étude..... | 17 |
| 7. Déclaration des Effets Indésirables Sévères | 17 |
| 8. Le Comité consultatif d'Intrinsa..... | 17 |
| 9. Annexes | 18 |
| 9.1. Annexe 1: Planning des phases de l'étude | 18 |
| 9.2. Annexe 2: Relation causale avec le médicament..... | 19 |
| 9.3. Annexe 3: Validation des évènements déclarés par les patientes | 20 |
| 9.4. Annexe 4: Adjudication en aveugle..... | 21 |

Liste des abréviations et définitions

| Abréviation | Définition / traduction |
|--------------------|---|
| HSDD | Hypoactive Sexual Desire Disorder / trouble d'hypoactivité sexuelle |
| IAB | Intrinsa Advisory Board / Comité Consultatif d'Intrinsa |
| ITT | Intention to treat / Intention de traiter |
| P&GP | Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. |
| SAE | Serious Adverse Event / Effet Indésirable Grave |
| SmPC/RCP | Summary of Product Characteristics / Résumé des caractéristiques produit |
| WY | Women-years / années/femme |
| ZEG | Centre for Epidemiology & Health Research / Centre d'Epidémiologie et de Recherche sur la Santé (acronyme du terme allemand 'Zentrum für Epidemiologie & Gesundheitsforschung') |

Corps du protocole

1. Introduction

Le trouble d'hypoactivité sexuelle (*hypoactive sexual desire disorder, HSDD*) est l'absence ou la déficience persistante et récurrente de pensées, de fantasmes sexuels, et/ou de désir ou de réceptivité pour l'activité sexuelle, qui peut causer une détresse psychologique ou des difficultés relationnelles. Chez certaines femmes ménopausées, la diminution de testostérone produite dans l'organisme est associée à une perte de désir sexuel, cause de détresse/souffrance psychologique. Ce trouble peut être traité de manière efficace en administrant de la testostérone à des doses/niveaux compatibles avec la physiologie féminine.

Intrinsa est un patch transdermique qui délivre 300 microgrammes de testostérone par jour à travers la peau de l'abdomen, procurant aux femmes de la testostérone à des niveaux similaires aux niveaux physiologiques observés chez les femmes avant la ménopause. Il est indiqué pour le traitement du HSDD chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie et sous oestrogénothérapie.

Les données recueillies après des essais cliniques contrôlés, contre placebo, sur une durée allant jusqu'à 12 mois ne montrent pas d'effets dangereux sur la santé. Des effets indésirables androgéniques légers ont été observés lors de ces essais, mais n'ont pas incité les sujets à abandonner le traitement. Néanmoins, ces effets cliniques ont leurs limites, empêchant la quantification des risques dont l'incidence est rare et ne permettant d'évaluer les effets à long terme du traitement. Les effets sur le système cardiovasculaire et le sein, liés à l'administration de testostérone sur le long terme, doivent faire l'objet d'un intérêt particulier.

Les risques potentiels d'effets indésirables sur le système cardiovasculaire et le sein liés au traitement à la testostérone, qui ont été évalués sur la base d'études de cohorte rétrospectives, de données d'observations, et de données issues de la littérature, sont estimés à l'heure actuelle comme étant minimales. La compagnie Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. (P&GP) a établi un plan exhaustif de gestion des risques qui inclue un certain nombre d'activités de suivi et d'études post-AMM afin de continuer à alimenter la base de données actuelle sur la sécurité de ce traitement. Les résultats seront remis aux autorités de régulation européennes dans un délai prédéterminé. L'étude présente fait partie de cette démarche d'engagement envers les autorités de régulation/d'engagement réglementaire. Le principal résultat attendu intéressant les autorités de régulation concerne le (risque de) cancer du sein.

Dans cette étude de cohorte prospective, contrôlée, sans intervention, les informations sur certaines complications liées à la sécurité du traitement (risque de cancer du sein ou autre cancer gynécologique, infarctus du myocarde et autres accidents cardiovasculaires, et tout effet indésirable grave¹) seront collectées sur une période pouvant aller jusqu'à 8 ans, à partir d'un échantillon de femmes auxquelles Intrinsa a été prescrit, dans le cadre d'une pratique clinique, post-marketing. Cette étude combine les avantages d'un système de déclaration spontané (à savoir les imputabilités individuelles) et des études de cohorte épidémiologiques (à savoir la

¹ Un effet indésirable grave signifie tout effet indésirable qui soit à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'évènement, d'une nécessité d'hospitalisation du patient, de séquelles ou incapacité notable et durable, ou d'un risque patent pour le patient qui nécessite un traitement ou une intervention chirurgicale visant à prévenir l'une de ces complications.

quantification de l'incidence des accidents/effets indésirables). Les données produites par l'étude seront communiquées aux autorités de régulations à intervalles réguliers, afin d'obtenir leur accord.

2. Objectifs de l'étude

Les deux principaux objectifs de cette étude sont les suivants:

- Estimer l'incidence du cancer du sein, d'autres cancers gynécologiques, d'infarctus du myocarde, d'autres accidents cardiovasculaires, et d'autres effets indésirables sévères rares parmi les utilisateurs d'Intrinsa dans le cadre de la pratique clinique réelle, et
- Comparer ces incidences avec les incidences trouvées dans le groupe de comparaison des femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie, sous oestrogénothérapie. La variable principale pour l'analyse statistique est le ratio de risque de cancer du sein parmi les patientes sous Intrinsa vs les patientes sous oestrogénothérapie.

Les objectifs secondaires de cette étude sont:

- D'analyser les schémas d'utilisation d'Intrinsa au sein d'une population d'étude représentative des utilisatrices de ce nouveau traitement,
- De caractériser le risque de base/initial de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires chez les patientes sous Intrinsa (antécédents de co-morbidité tout au long de la vie, marqueurs risques, traitements/médication associés, données socio-démographiques et de style de vie), ainsi que
- D'investiguer/d'enquêter sur la réversibilité de certaines manifestations androgéniques (telles que la clitoromégalie ou une modification importante de la voix qui devient plus grave) après arrêt du traitement.

3. Plan d'enquête/d'investigation

3.1. Type de l'étude

Il s'agira d'une étude de cohorte de longue durée, prospective, contrôlée, sans intervention, auprès de femme auxquelles on a prescrit Intrinsa ou un traitement à base d'oestrogènes. L'étude adoptera une approche sans interférence² afin de fournir des informations standardisées, exhaustives et fiables sur ces traitements dans le cadre d'une pratique clinique de routine.

Les deux cohortes rassembleront de nouvelles utilisatrices d'Intrinsa³ et de traitements à base d'oestrogènes⁴, respectivement. Après entrée dans l'étude, les membres de la cohorte seront

² I.e., 1) toutes les patientes nouvelles utilisatrices du médicament étudié sont éligibles pour l'enrôlement dans l'étude si elles donnent leur consentement éclairé; et 2) le recrutement des patientes ne doit pas influencer la prescription, le diagnostic ou les décisions thérapeutiques du médecin.

³ En association avec une oestrogénothérapie. Sauf indication différente, le terme "Intrinsa" utilisé dans ce document désigne la combinaison entre Intrinsa et un traitement à base d'oestrogènes. Les nouvelles utilisatrices d'Intrinsa sont des femmes 1) qui démarrent l'Intrinsa et un traitement à base d'oestrogènes, 2) qui démarrent l'Intrinsa tout en poursuivant un traitement à base d'oestrogènes, ou 3) qui passent d'une autre préparation à base d'androgènes non indiquée pour traiter l'HSDD à l'Intrinsa et démarrent ou poursuivent un oestrogénothérapie.

suivis pendant une période de cinq ou huit ans, pour détecter les effets indésirables sévères/problèmes de sécurité rares. Des contacts réguliers et proactifs avec les membres de la cohorte par l'équipe d'étude ZEG (= surveillance active) fourniront les informations nécessaires à la documentation d'accidents ou de changements dans l'état de santé des patientes. Des procédures de suivi additionnelles (cf. section 3.3.3) seront utilisées pour valider les événements auto-déclarés.

Tous les membres de la cohorte seront contactés 6 puis 12 mois après l'entrée dans l'étude, puis tous les 12 mois⁵. Grâce à ces contacts, la quasi-totalité des manifestations cliniques importantes pourront être capturées/saisies. Néanmoins, les non-spécialistes ont souvent tendance à mal qualifier les effets indésirables (par ex., en définissant pneumonie comme "embolie pulmonaire" ou attaques de migraine comme "attaque" même si les procédés modernes d'imagerie médicale n'apportent pas la preuve / l'indication d'un tel événement perçu). Ce type d'inexactitudes dans les déclarations des patients rend donc nécessaire une vérification/validation minutieuse des événements déclarés par les patientes. Cela implique de contacter les médecins référents et de relire/vérifier les documents sources nécessaires. Dans les conditions habituelles d'exercice de la médecine, les manifestations cliniques ne sont pas toujours confirmées par des procédures diagnostiques très pointues / précises. C'est pourquoi les manifestations cliniques sévères doivent être classées comme « confirmées » ou « non confirmées » selon un algorithme préétabli (cf. section 3.3.3). A l'issue de l'étude, cette classification sera vérifiée par une adjudication indépendante en aveugle (cf. section 3.3.3).

3.2. Sélection / Recrutement de la population de l'étude

Environ 5.400 sujets par cohorte seront recrutés par des médecins participants afin de fournir 50000 années femmes (WY) d'observation (cf. section 3.5.2), en admettant un taux d'abandon de 10% par an.

L'étude sera conduite en Allemagne, au Royaume-Uni, en Espagne, en France et en Italie. L'étude pourrait être étendue à d'autres pays (comme le Canada), en fonction de l'état de l'autorisation de mise sur le marché international et du lancement d'Intrinsa. Le recrutement des membres de la cohorte sera effectué grâce aux réseaux de médecins existants (gynécologues en Allemagne, France, Espagne et Italie, et médecins généralistes au Royaume-Uni) qui auront participé à des études de cohortes similaires par le passé. En plus, de nouveaux médecins seront identifiés/inclus grâce une grande variété de méthodes, y compris des articles dans la presse généraliste et des courriers personnalisés. Après la prise de contact, les médecins se verront remettre un dossier d'informations et on leur demandera s'ils souhaitent participer au recrutement de sujets pour cette étude. Ceux qui exprimeront un intérêt recevront des packs d'informations pour les patients/sujets, qui contiendront les formulaires de consentement éclairé et les coordonnées de personnes à contacter en cas de questions. Les médecins seront considérés comme participants actifs à l'étude uniquement après qu'ils auront recruté leur premier sujet.

⁴ Sans utilisation simultanée d'Intrinsa. Sauf indication contraire, le terme "oestrogénothérapie" désigne dans ce document un traitement à base d'oestrogènes SANS utilisation d'Intrinsa. Les nouvelles utilisatrices d'un traitement à base d'oestrogènes sont des femmes 1) qui démarrent une oestrogénothérapie ou 2) qui passent d'une préparation à base d'oestrogènes à une autre préparation à base d'oestrogènes.

⁵ La durée de suivi prévue pour chaque patient individuel est de 5 à 8 ans (cf. section 3.3.2).

Les sujets seront pris en compte pour l'enrôlement dans l'étude après que le médecin participant aura déterminé, en se basant sur le RCP, si Intrinsa ou un traitement à base d'oestrogènes est adapté. Il n'y aura pas de critères d'inclusion ou d'exclusion autres que les informations guides figurant sur le RCP/l'étiquette du produit local. C'est-à-dire que le médecin doit demander à toutes ses patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, et souffrant d'HSDD qui démarrent une prescription d'Intrinsa si elles souhaitent participer à l'étude. Le trouble d'hypoactivité sexuelle ou HSDD n'est pas un critère de recrutement obligatoire pour être enrôlée dans l'étude de cohorte sur l'oestrogénothérapie. Comme il s'agit d'une étude non-interventionnelle, la possibilité de participer ou non à l'étude ne doit pas être abordée avec le patient avant que les deux parties, patient et médecins, approuvent/se mettent d'accord sur le traitement prescrit. Le médecin devra expliquer à chaque femme, avant son inclusion dans l'étude, la nature de l'étude, son but et les procédures associées, ainsi que la durée de suivi prévue/attendue. Chaque femme devra avoir la possibilité de poser des questions et devra être informée de son droit de se retirer de l'étude à tout moment, sans avoir à en subir le moindre inconvénient et sans avoir à fournir d'explications à sa décision. Ces informations figureront sur le formulaire de consentement éclairé et de protection des données personnelles que tous les participants à l'étude devront signer. Ces documents doivent être / seront approuvés par les Comités d'éthique appropriés et, si applicable, le Bureau de Protection de la vie privée du pays d'étude (CNIL en France).

Le médecin participant à l'étude sera responsable de toute la prise en charge thérapeutique du sujet et doit s'assurer que le (schéma) de traitement à l'Intrinsa soit cohérent avec / conforme au RCP / à l'étiquette produit locale (par ex. les patientes sous Intrinsa doivent revenir au cabinet sous 3 à 6 mois après le début du traitement pour une visite de contrôle). Si un médecin recrute un sujet pour lequel Intrinsa n'est pas indiqué, ce sujet sera quand même éligible à l'enrôlement dans l'étude. Les sujets auxquels on a prescrit Intrinsa ou un traitement à base d'oestrogènes jusqu'à six mois avant qu'on leur propose de participer à l'étude peuvent également être recrutés.

Une fois recruté, un sujet peut interrompre son utilisation du produit étudié à tout moment. Néanmoins, les sujets continueront d'être suivis, qu'ils restent ou non sous le traitement étudié, sauf s'ils reviennent sur leur consentement. Durant cette phase de suivi, on demandera aux sujets s'ils ont ou non interrompu leur traitement à base du produit étudié. On recueillera également des informations sur la date et les raisons d'interruption durant la phase de suivi.

On s'attend à ce que les risques de base/initiaux de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires soient équilibrés dans l'ensemble des deux cohortes ou que les différences entre les cohortes soient assez petites pour limiter suffisamment leur impact sur les ratios de risques (cf. section 3.5) grâce à un ajustement adéquat des variables de confusion ou par stratification. Dans l'hypothèse improbable où une comparaison des risques initiaux mette en évidence des déséquilibres/différences importants entre les cohortes (par ex., âge beaucoup plus élevé ou une durée d'utilisation du traitement oestrogénique beaucoup plus long dans la cohorte du traitement à base d'oestrogènes) dès le début de l'étude, l'ajout d'un amendement au protocole permettant d'obtenir des niveaux de risques initiaux plus équilibrés pourrait être envisagé (par ex. l'introduction d'une limite d'âge supérieure ou d'une durée maximum de traitement pour les patientes sous oestrogénothérapie). La décision finale concernant les amendements au protocole d'étude devra être prise par le Comité Consultatif d'Intrinsa/Intrinsa Advisory Board (cf. section 8).

3.3. Recueil des données et phases d'études

L'étude sera divisée en 2 phases: une phase clinique, qui inclut une consultation initiale au point de départ de l'étude avec un médecin participant, et une phase de suivi, qui comprend deux appels de suivi durant la première année, puis des contacts annuels pendant 8 ans au maximum après la date/le point de démarrage. Les visites et les appels de suivi sont fixés en fonction des mois calendaires et des années suivant la consultation initiale. Le rythme/le planning des visites d'étude et des appels de suivi est présenté sous forme de tableau en Annexe 1.

3.3.1. Phase clinique

Chaque cabinet de médecin recevra des questionnaires simples servant à recueillir les données lors du démarrage/au point de départ. La consultation initiale aura lieu au cabinet du médecin participant. Il s'agit de demander à toutes les femmes ovariectomisées et hystérectomisées qui reçoivent une nouvelle prescription d'Intrinsa ou d'un traitement à base d'oestrogènes si elles sont volontaires pour participer à l'étude. Mais le médecin devra aborder ce sujet avec le sujet seulement après avoir prescrit de l'Intrinsa ou un traitement à base d'oestrogènes. Cela garantit que la participation éventuelle à l'étude ne soit pas considérée comme une nécessité pour obtenir le traitement. Après avoir discuté des détails de l'étude (y compris les procédures de suivi et les intervalles entre les visites/contacts, le contenu et la durée des appels/contacts de suivi, l'utilisation prévue des données collectées, etc.), chaque sujet sera invité à remettre son consentement éclairé écrit de participer à l'étude. Si le sujet a besoin de temps pour réfléchir sur son éventuelle participation, elle sera libre de quitter le cabinet du médecin avec son ordonnance et de se donner le temps nécessaire pour décider si elle participera ou non à l'étude.

Le document de consentement éclairé inclura l'autorisation que des données d'étude soient collectées et analysées et que des appels/prises de contacts soient entrepris par ZEG à intervalles réguliers durant la phase de suivi pour recueillir d'autres informations d'étude. On demandera à chaque sujet de fournir les coordonnées de personnes (parent ou ami proche, ou médecin traitant) pouvant être contactées en alternative, si ZEG ne parvenait à joindre le sujet après plusieurs essais. On cherchera également à obtenir la permission pour ZEG de contacter le médecin traitant ou le médecin présent et de consulter les bases de données santé nationales applicables (là où cela sera possible et autorisé par la loi) sur des points/informations importantes pour l'étude. La fréquence des contacts de suivi par ZEG sera expliquée et le contenu des appels/contacts de suivi sera explicité/décrit.

Une stricte confidentialité sera maintenue tout au long de l'étude et aucune information personnelle ne sera communiquée aux personnes à contacter en cas d'absence/alternatives. P&GP n'aura pas accès aux noms, adresses, ou coordonnées des personnes alternatives des sujets, et toutes les données individuelles du sujet resteront anonymes. Les informations personnelles et médicales seront enregistrées/saisies sur des documents à part. ZEG s'assurera que l'accès aux informations personnelles est limité, conformément aux règles de respect de la vie privée.

Les informations suivantes seront recueillies lors de la consultation initiale après que la patiente aura remis son consentement éclairé écrit:

- Le médicament étudié (Intrinsa/traitement à base d'oestrogènes),
- Des informations personnelles et démographiques,
- Les antécédents médicaux et gynécologiques,
- Les antécédents familiaux de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires,
- Les antécédents d'utilisation d'oestrogènes (y compris les dates de traitement),
- L'utilisation actuelle d'oestrogènes (y compris le type d'oestrogène et les dates de traitement),
- Les antécédents d'utilisation d'androgènes (y compris la tibolone et en précisant les dates de traitement),
- Les autres traitements médicamenteux concomitants, ainsi que
- Des informations socio-démographiques et de style de vie.

Les rendez-vous pour les visites de contrôle au cabinet médical devront être pris conformément à l'information RCP (par ex., conformément au RCP d'Intrinsa, la réponse au traitement devrait être contrôlée dans un délai de 3 à 6 mois après démarrage du traitement).

3.3.2. Phase de suivi

ZEG accomplira toutes les activités de suivi durant cette phase de l'étude. Toutes les patientes qui fourniront le consentement éclairé écrit seront recontactées pour le suivi, ce quelle que soit la durée du traitement, et même si elles interrompent le traitement avec Intrinsa. Les femmes qui se seront rétractées après avoir autorisé le suivi ne seront pas recontactées. P&GP n'aura pas accès aux noms, adresses et coordonnées alternatives des sujets.

Les questionnaires de suivi seront envoyés par courrier aux participants de l'étude 6 puis 12 mois après entrée dans l'étude, puis chaque année pendant 8 ans maximum pour recueillir des informations concernant les problèmes de sécurité importants. Le personnel de ZEG initiera la 1ère prise de contact avec la patiente 3 mois après son entrée dans l'étude, pour se présenter et définir avec elle ses préférences pour les communications futures pendant la phase de suivi (à quel moment de la journée, jour de la semaine, par téléphone, par mail, etc.). Les prises de contacts supplémentaires 18, 30, 42, 54, 66, 78, puis 90 mois après l'entrée dans l'étude seront utilisés pour faciliter la conservation et le suivi du sujet, si cela est nécessaire pour atteindre le taux de « perdu de vue » fixé (cf. section 3.3.4); néanmoins, ces contacts seront brefs et aucune autre question ne sera posée que celles concernant les préférences des sujets en matière de prise de contact. Les patientes/sujets auront reçu une explication claire et précise concernant la fréquence de re-contact au moment de signer leur consentement éclairé.

Les données de sécurité précises à recueillir durant la phase de suivi concerneront les complications (de sécurité) majeures suivantes: diagnostic ou examens en vue de dépistage d'un cancer du sein et autre cancer gynécologique, diagnostic ou examens en vue du dépistage d'un infarctus du myocarde ou d'une autre maladie cardiovasculaire, décès, et hospitalisation.

Les sujets/patientes qui déclarent l'une ou l'autre de ces complications / effet indésirable grave seront invitées à donner le nom et adresse de leur médecin traitant/référent pour un suivi ultérieur. ZEG prendra contact avec le médecin, l'informera des objectifs de l'étude et lui communiquera le consentement éclairé de la patiente afin d'accéder à son dossier médical. La

procédure de suivi par ZEG impliquera d'obtenir les dossiers d'hospitalisation et/ou les documents de décharge/sortie d'hôpital, les antécédents médicaux, les dates de traitement d'Intrinsa, les traitements médicamenteux concomitants (y compris les éventuels traitements à base d'oestrogènes). Un expert médical qualifié (c'est-à-dire un spécialiste de pharmacovigilance) de l'équipe d'étude ZEG confirmera s'il y a probabilité d'une relation causale avec le traitement Intrinsa pour chaque effet indésirable grave ou chaque effet indésirable inattendu, en respectant un algorithme pré-établi (cf. Annexe 2).

De plus, la survenue de certaines manifestations androgéniques spécifiques (clitoromégalie et modification importante de la voix, plus grave) ainsi que leur réversibilité après arrêt du traitement seront investiguées.

Lors de chaque contact pour suivi, les patientes/sujets seront invitées à parler de leur utilisation d'oestrogènes et à indiquer si elles poursuivent ou non le traitement prescrit faisant l'objet de cette étude.

3.3.3. Validation des évènements auto-déclarés

Un questionnaire auto-administré rempli par les patientes à de courts intervalles est un instrument très sensible qui permet de capturer la quasi-totalité des complications cliniques graves. D'un point de vue méthodologique, il permet de capturer une proportion beaucoup plus importante de ces complications que des méthodes reposant uniquement sur le gynécologue ou médecin traitant prescripteur qui souvent n'est pas impliqué dans le diagnostic et le traitement de ces complications. Cependant, il faut tenir compte du fait qu'il y a une différence importante entre les taux d'évènements déclarés et validés, parce que les non-spécialistes classifient souvent les effets indésirables de façon erronée. C'est pourquoi la validation des évènements auto-déclarés est un point de la plus haute importance.

La validation des évènements auto-déclarés débutera au niveau des agences terrain locales par un contrôle de tous les évènements « subjectifs ». Cela sera suivi par un contrôle supplémentaire par le centre coordinateur international (ZEG).

Si un effet indésirable est déclaré/rapporté par une participante à l'étude, les symptômes perçus subjectivement, les signes cliniques de maladie et si possible le diagnostic tel que la patiente le conçoit devront être enregistrés/inscrits dans le questionnaire de suivi. Les nom et adresse du médecin correspondant (médecin de garde, médecin chargé du traitement de suivi à la sortie de l'hôpital, ou médecin traitant) devront aussi être relevés.

Les questionnaires de suivi contenant des informations sur un événement de type devront être immédiatement transmis au groupe de contrôle médical. Si les informations ne sont pas claires ou manquantes, la femme sera recontactée par téléphone, par courrier ou tout autre moyen. Pour de nombreux effets indésirables graves, il sera nécessaire de prendre contact avec le médecin ayant posé le diagnostic et/ou le médecin traitant pour clarifier et valider les informations données par la patiente. Cette procédure est obligatoire pour tous les cas de cancer du sein ou autre cancer gynécologiques, les infarctus du myocarde et autres effets indésirables graves.

Dans les conditions habituelles d'exercice de la médecine, le diagnostic d'un effet indésirable grave/SAE n'est pas toujours confirmé par une méthode diagnostique de haute précision. C'est pourquoi les effets indésirables graves/SAE seront qualifiés par les investigateurs comme « confirmés » ou « non confirmés », selon un algorithme pré-établi (cf. Annexe 3).

Afin de minimiser les biais de classification – particulièrement s'ils touchent sélectivement une des cohortes – la re-qualification de cancers du sein ou d'autres cancers gynécologiques, d'infarctus du myocarde ou d'autres complications cardiovasculaires graves auto-déclarés, en cas confirmés ou non confirmés, sera vérifiée par trois experts médicaux indépendants spécialisés en radiologie/médecine nucléaire, cardiologie et gynécologie. Ils contrôleront toutes les informations disponibles sur les complications déclarées. Pour ce faire, les noms de médicaments et la composition des traitements utilisés par la femme ayant fait la déclaration seront rendus anonymes. Les adjudicateurs effectueront des contrôles/vérifications indépendamment les uns des autres et sans prendre connaissance de l'évaluation des autres adjudicateurs ou investigateurs. Les détails sur cette procédure sont donnés en Annexe 4.

3.3.4. Sujets perdus de vue pendant le suivi

Un faible taux de "perdus de vue" sera primordial pour la validité de l'étude. Afin de minimiser ce taux de perte, une démarche de suivi multiple, de quatre niveaux, sera mise en place. Les actions de Niveau 1 incluent l'envoi par courrier du questionnaire de suivi et – en cas de non réponse – de deux lettres de rappel. Si ces actions de Niveau 1 n'entraînent pas de réponse, on essaiera à plusieurs reprises de contacter la femme, ses amis, sa famille et son gynécologue/médecin traitant par téléphone. Parallèlement à ces actions de Niveau 2, des recherches dans les annuaires nationaux et internationaux seront entreprises (actions de niveau 3). Si ces actions échouent encore, une recherche d'adresse officielle sera effectuée, par l'intermédiaire de l'administration publique compétente. Cette action de niveau 4 pourra fournir des informations sur les nouvelles adresses des sujets (ou, le cas échéant, leur départ à l'étranger ou décès). Si nécessaire, une recherche dans les registres de décès au niveau national pourra démarrer à l'issue de l'étude pour clarifier la situation vitale des patientes toujours perdues de vue après l'action de niveau 4. Le taux global de sujets perdus de vue à la fin de l'étude devra être maintenu à moins de 10% de la population recrutée.

3.3.5. Sujets ayant déjà reçu de l'Intrinsa

Les sujets auxquels on a prescrit de l'Intrinsa ou un autre traitement nouveau à base d'oestrogènes pendant une période de 6 mois ou moins avant le début de l'étude pourront également être recrutés/enrôlés. Les données initiales seront enregistrées après coup lors de l'entrée dans l'étude. Le premier questionnaire de suivi sera envoyé à ces femmes six mois après le démarrage du traitement. Les femmes sous Intrinsa ou sous un autre traitement à base d'oestrogènes depuis plus de six mois au point de démarrage/initial ne sont pas éligibles.

3.4. Traitement des données

Dès que des questionnaires remplis par des participantes à l'étude sont réceptionnés, toutes les pages sont comptées et compostées. Les questionnaires sont relus pour vérifier si le numéro d'identification du sujet est correct, si des pages sont manquantes, la lisibilité, et si certaines

informations dans les questionnaires sont incomplètes (cf. section 3.3.4 ‘Sujets perdus de vue durant le suivi’). Les pages manquantes, illisibles ou les informations manquantes sont réclamées aux participantes à l’étude avant la saisie des données du questionnaire concerné.

Les données sont enregistrées en saisie double par l’intermédiaire d’écrans de saisie formatés et élaborés pour refléter l’apparence du questionnaire. Les divergences entre la première et la seconde saisie sont mises en évidence en comparant les deux fichiers de données saisies à l’aide du logiciel de traitement statistique SAS. La décision finale concernant l’entrée/la donnée correcte est prise par le responsable du traitement des données chez ZEG. Cela peut impliquer de prendre contact directement avec la participante à l’étude qui a rempli le questionnaire. Les corrections sur le questionnaire ne seront effectuées qu’après avoir pris contact avec la participante ou avec son médecin traitant (cf. section 3.3.3 ‘Validation des événements auto-déclarés’). Toutes les corrections seront datées et initiées par le responsable du traitement des données qui aura reçu les informations appropriées (par ex. par un contact direct ou après réception d’une copie du dossier ou d’autres documents médicaux). La réponse/l’entrée du cahier d’observation (CRF) incorrecte sera barrée; néanmoins, elle devra rester lisible, et la réponse/entrée correcte figurera juste à côté. Pour toute correction de données médicales dans le questionnaire, des explications devront être données et documentées.

Le contrôle qualité des données saisie sera assuré grâce aux programmes de cohérence de SAS qui incluent des tests sur les données codifiées, les données manquantes, la cohérence des dates ainsi que des tests de cohérence entre les différentes variables.

3.5. Méthodes statistiques

3.5.1. Plans d’Analyses Statistiques

Les analyses finales seront basées sur des sets de données ITT/à Traiter et “comme traitées” en utilisant des modèles de régression Cox. D’après les données disponibles (cf. section 1) l’hypothèse de départ/a priori est que l’utilisation d’Intrinsa n’est pas associée à un risque plus élevé de cancer du sein. C’est-à-dire qu’une comparaison statistique entre Intrinsa et les traitements à base d’oestrogènes, traitements qui selon les résultats de l’étude WHI auprès de femmes hystérectomisées ne montraient pas de risque accru de cancer du sein,⁶ ne devrait pas montrer de différence. C’est pourquoi l’Investigateur Principal et le Comité Consultatif d’Intrinsa (cf. section 8) ont choisi un type d’étude par non-infériorité pour étudier le risque de cancer du sein sous Intrinsa. L’analyse primaire sera basée sur la comparaison entre la borne supérieure de la marge d’erreur pour le point estimé du ratio de risque de cancer du sein et la borne de non-infériorité pré-définie (cf. section 3.5.2). Des considérations similaires s’appliquent pour les infarctus du myocarde, les autres complications cardiovasculaires et les autres effets indésirables graves.

Les ratios de risque bruts ainsi que les ratios ajustés seront calculés. Les variables de confusion appropriées seront insérées dans le modèle. Etant donné le faible nombre absolu d’effets indésirables graves d’intérêt attendu, le nombre de variables de confusion sera limité aux facteurs

⁶ The Women’s Health Initiative Steering Committee. Les effets de l’oestrogène équin conjugué chez les femmes post-ménopausées ayant subi une hystérectomie. The Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:1701-1712

de risque bien établis pour ces complications (par ex., l'âge, l'IMC, la durée de traitement, le tabagisme, l'hypertension). La décision finale sur les variables de confusion sera prise par le Comité Consultatif d'Intrinsa (IAB). En plus, des analyses alternatives avec d'autres risques initiaux potentiels seront conduites pour vérifier si cette décision est justifiée/appropriée.

Un plan d'analyse statistique détaillé sera mis au point par l'Investigateur pendant la première année après le démarrage de l'étude. Ce plan inclura les détails méthodologiques ainsi qu'une série complète de modèles de tableaux pour la présentation des résultats de l'étude. L'analyse finale sera approuvée par l'IAB avant la première analyse intermédiaire des données de suivi. Les modifications apportées à ce document devront être approuvées par l'IAB.

3.5.2. Considération de puissance (statistique) et taille d'échantillon

D'après l'expérience de ZEG avec des études de cohorte similaires, on s'attend à ce que 3 000 à 5 000 gynécologues et médecins généralistes puissent être incités/motivés à participer à cette étude. Si chacun de ces médecins recrute un patient par cohorte et par an, un total de 9 000 patients par cohorte pourrait être recruté en 3 ans. Cependant, dans des études similaires, 60% seulement des médecins ayant accepté de participer avaient effectivement pu recruter des patients. C'est pourquoi on s'attend à ce qu'un total de 5 400 patients par cohorte soit recruté.

Le taux de chute/d'abandon annuel dans des études similaires est de 10% environ. En se basant sur ce taux de chute, un suivi de tous les patients jusqu'à la fin de la 8^{ème} année générera plus de 25 000 années/femmes par cohorte (voir tableau 1). Pour plus de précaution, cependant, les estimations de taille d'échantillon présentées dans cette section sont basées sur un taux de chute/d'abandon de 20%. Cela donnera donc plus de 18 000 années/femmes d'observation par cohorte.

Environ 50% des médecins participants pourraient probablement être repérés/identifiés parmi les membres du réseau de médecins de ZEG. D'autres centres d'études potentiels seront informés de l'étude par l'intermédiaire d'annonces dans les journaux médicaux et des courriers personnalisés/ciblés invitant des médecins à participer à l'étude. Plusieurs organisations professionnelles (par exemple les sociétés sur la ménopause, les sociétés de sexologie) devraient apporter leur soutien à cette étude. Les stratégies utilisées pour accroître la notoriété de l'étude dans les différents pays seront optimisées, selon les moyens considérés comme étant les plus adaptés par pays.

On s'attend à ce que l'incidence du cancer du sein soit plus faible que l'incidence globale de complications cardiovasculaires graves. C'est pourquoi le calcul de puissance est basé sur l'incidence attendue de cancer du sein. De plus, les considérations de taille d'échantillon pour les complications cardiovasculaires sont précisées à la fin de cette section.

Tableau 1: Temps d'observation (en années/femmes ou AF) attendu par cohorte
Hypothèse/Pré-requis: 5,400 patients par cohorte recrutés sur 3 ans; suivi de tous les patients jusqu'à la fin de la 8ème année d'étude; suivi individuel pendant 5 à 8 ans; taux d'abandon de 10% par an

| Période (y) | Sous-cohortes recrutées pendant la | | | | | |
|------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | 1ère année d'étude | | 2ème année d'étude | | 3ème année d'étude | |
| | Nb de femmes | Temps d'observation | Nb de femmes | Temps d'observation | Nb de femmes | Temps d'observation |
| 1 | 1,701 [#] | 851 | | | | |
| 2 | 1,531 | 1,616 | 1,701 [#] | 851 | | |
| 3 | 1,378 | 1,454 | 1,531 | 1,616 | 1,701 [#] | 851 |
| 4 | 1,240 | 1,309 | 1,378 | 1,454 | 1,531 | 1,616 |
| 5 | 1,116 | 1,178 | 1,240 | 1,309 | 1,378 | 1,454 |
| 6 | 1,004 | 1,060 | 1,116 | 1,178 | 1,240 | 1,309 |
| 7 | 904 | 954 | 1,004 | 1,060 | 1,116 | 1,178 |
| 8 | 814 | 859 | 904 | 954 | 1,004 | 1,060 |
| AF (total/année) | | 9,281 | | 8,422 | | 7,468 |
| AF (total) | 25,171 | | | | | |

* Temps après le démarrage du recrutement

Le nombre de femmes recrutées égale 1 800. Cependant, le nombre de femmes à la fin de la première année est plus faible car un certain nombre de femmes abandonneront l'étude au cours de la première année (environ 0.87% de taux d'abandon par mois)

La distribution par âge des sujets ayant participé aux quatre études Intrinsa menées auprès de femmes ménopausées chirurgicalement et souffrant d'HSDD est présentée dans le tableau 2. En appliquant les taux d'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge (issus du SEER Cancer Registry) au nombre de sujets prévus dans chaque classe d'âge (voir tableau 2), on obtient une incidence globale de cancer du sein égale à 229 cas/100,000 AF. De plus, il convient de noter que la population de l'étude vieillira durant le suivi à long terme. Au total, l'incidence de cancer du sein attendu sera d'environ 250 cas/100,000 AF.

Tableau 2: Distribution par âge des utilisatrices d'Intrinsa et incidence du cancer du sein par groupe d'âge

| Age | Proportion | Incidence (par 10 ⁵ AF) |
|-------|------------|------------------------------------|
| < 39 | 11% | 40 |
| 40-49 | 41% | 160 |
| 50-59 | 41% | 305 |
| > 60 | 8% | 420 |

Par mesure de précaution, cependant, le calcul de puissance suivant est basé sur une estimation plus modeste de 200 cas de cancer du sein/100,000 AF. L'étude devrait être suffisamment puissante pour tester la non-infériorité du traitement Intrinsa concernant le risque de cancer du

sein et de complication cardiovasculaire grave en comparaison avec les femmes utilisant un traitement à base d'oestrogènes. Les calculs de taille d'échantillon pour un test de non-infériorité de deux courbes de survie exponentielles^{7, 8} ont démontré que 4,567 patients par cohorte devraient suffire pour atteindre cet objectif. Ces calculs sont fondés sur les hypothèses suivantes: 1) l'incidence de cancer du sein et l'incidence de complications cardiovasculaires graves sont plus élevées que 200 cas/ 100,000 AF; 2) $\alpha = 0.05$; 3) puissance $(1-\beta) = 0.90$; 4) limite de non-infériorité du ratio de risque = 2; et 5) la taille des deux cohortes est comparable.

En se basant sur ce calcul, l'étude est suffisamment optimisée pour exclure un risque de cancer du sein pour les utilisatrices d'Intrinsa égal à 2 fois celui des patientes sous traitement oestrogénique dans l'éventualité où :

- Le risque réel de cancer du sein parmi les utilisatrices d'Intrinsa ne serait pas plus élevé que parmi les utilisatrices de traitement à base d'oestrogènes
- Le recrutement et les taux d'abandon sont conformes aux calculs/estimations indiqués dans les 2 premiers paragraphes de cette section (3.5.2).

Cependant, des estimations précises de puissance basées sur les incidences et les taux d'abandon réels devront être faites, sur la base des données de suivi de la première année. Si ces estimations ne confirment pas les incidences et taux d'abandon présumés, le Comité Consultatif d'Intrinsa pourra discuter de la nécessité d'adapter le nombre de patients et les périodes de suivi.

Les considérations de taille d'échantillon concernant les complications cardiovasculaires sont basées sur les résultats de l'étude Women's Health Initiative (WHI)⁹ pour oestrogénothérapie uniquement. Le groupe placebo de femmes âgées de 50 à 59 ans a montré une incidence de la complication composée de maladies cardiovasculaires (y compris maladies coronariennes, attaque et thromboembolie veineuse) de 530 complications/100,000 AF. L'incidence d'infarctus du myocarde mortel et non-mortel est de 240 complications/100,000 AF. Un calcul de puissance basé sur une hypothèse modeste/basse de 200 infarctus du myocarde/100,000 AF conduirait exactement aux mêmes pré-requis de tailles d'échantillon que pour les estimations de cancer du sein (voir plus haut). Au total, l'étude devrait être suffisamment puissante/étendue pour exclure un risque 2 fois égal de cancer du sein, de maladie cardiovasculaire, ainsi que d'infarctus du myocarde.

4. Conduite éthique de l'étude et protection de la vie privée des sujets

Cette étude sera conduite conformément à l'ensemble de règles de conduite et réglementations européennes et nationales pour la conduite d'études avec des êtres humains. Plus spécifiquement, la version la plus récente de la Déclaration d'Helsinki (2004)¹⁰ et les règles de

⁷ Collett, D. Modelling Survival Data in Medical Research. Chapman & Hall 1994; Section 9.2

⁸ Benner A, Ortseifen C. Sample size software for equivalence trials of survival time data. <http://www.dhfz-heidelberg.de/biostatistics/benner/eqsurf.pdf> [online]

⁹ The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine oestrogène in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:1701-1712

¹⁰ Internationally recognized document defining the ethical principles of clinical research; it resulted from a series of meetings of the World Medical Association – an global organization representing physicians – between 1964 and 2004.

conduite de Bonne Pratique Epidémiologique (GEP/BPE)^{11, 12} seront observées. Toutes les mesures seront prises pour protéger la vie privée du sujet et toutes les règles en vigueur sur la protection des données seront suivies. On s'assurera que les noms et adresses des sujets ne pourront pas être accessibles à P&GP.

4.1. Contrôle institutionnel

Le contrôle du protocole d'étude sera effectué par les comités d'éthique centraux dans les zones géographiques appropriées, en accord avec les lois locales. Cette étude d'observation non-interventionnelle fait partie du programme de gestion des risques soumis à l'agence européenne de régulation (EMA) et, en tant que telle, elle sera contrôlée par le corps réglementaire approprié. Les études non-interventionnelles ne sont pas le champ d'action de la Directive Européenne des Essais Cliniques (2001/20/EC). En conséquence, les candidatures d'essais cliniques à des autorités individuelles des pays européens ne seront pas enregistrées. Cependant, l'approbation réglementaire régionale à l'intérieur de certains états membres de l'UE sera obtenue comme exigé par les réglementations nationales.

4.2. Consentement des Sujets

Les sujets devront signer le formulaire de consentement éclairé au démarrage après avoir lu une feuille d'information du patient et avoir discuté de l'étude avec le médecin participant. Le médecin décrira l'objectif de l'étude, son caractère non-interventionnel, le planning et le contenu attendu des entretiens de suivi, ainsi les informations sur les autres personnes à contacter. Le consentement de la patiente inclura la permission de prendre contact avec tout médecin impliqué à des fins de suivi de certaines complications spécifiques. Les sujets/patientes seront informées que ZEG prendra contact avec elles durant la phase de suivi (5 à 8 ans) pour leur poser une série prédéfinie de questions relatives à la sécurité de ce médicament ou pour mettre à jour les coordonnées des autres personnes à contacter. Les réponses à ces questions recueillies par ZEG resteront anonymes lorsqu'on les transmettra à P&GP.

Les sujets/patientes seront invitées à donner leurs coordonnées personnelles (par ex., numéro de téléphone, adresse du domicile et adresse e-mail) et des informations concernant d'autres personnes à contacter (par ex. parent, ami, médecin traitant/MG) pour le cas où on ne pourrait pas les joindre. Dans l'éventualité où une patiente ne pourrait pas être jointe durant la phase de suivi, ZEG essaiera de joindre une des personnes à contacter indiquées pour rétablir le contact avec la patiente ou, dans l'éventualité du décès de la patiente, pour confirmer la cause du décès. Les sujets peuvent être contactés entre deux rendez-vous de suivi pour confirmer que leurs coordonnées personnelles sont exactes.

Les sujets conservent leur droit de retirer leur consentement à tout moment pendant l'étude. S'ils souhaitent se rétracter pendant la phase de suivi, elles peuvent en informer ZEG et aucun autre contact direct n'aura lieu.

¹¹ 'Good Epidemiologic Practice (GEP) – Proper Conduct in Epidemiologic Research' issued by the European Epidemiology Federation in 2004

¹² 'Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)' issued by the International Society for Pharmacoepidemiology in 2004

5. Publications

Le protocole final de l'étude et les résultats de cette étude seront publiés. Conformément à l'initiative du Comité International des Editeurs de Presse Médicale/International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), requérant l'inscription des essais cliniques dans un registre public comme condition préalable à publication, l'étude sera enregistrée dans la base de données des instituts nationaux américains d'enregistrement des protocoles de santé (U.S. National Institutes of Health's protocol registration database)(<http://ClinicalTrials.gov>).

6. Gestion de l'étude

Cette étude sera conduite dans le respect des:

- Règles de 'Bonne Pratique Epidémiologique (BPE/GEP) – Bonne Conduite en Recherche Epidémiologique' édictées par la Fédération Européenne d'Epidémiologie en 2004
- 'Règles de conduite pour de Bonnes Pratiques Pharmaco-épidémiologiques' / Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)' édictées par la Société Internationale de Pharmaco-épidémiologie en 2004
- Principes éthiques issus de la Déclaration d'Helsinki.

7. Déclaration d'Effets Indésirables Graves

ZEG déclarera tous les effets indésirables graves pouvant être liés à l'utilisation du médicament étudié aux compagnies pharmaceutiques concernées. ZEG ne contrôlera pas si ces compagnies respectent leur obligation de déclarer/signaler ces événements aux autorités sanitaires, conformément aux règles (inter)nationales.

8. Comité Consultatif d'Intrinsa

Cette étude conservera une indépendance scientifique par rapport au Sponsor/Client et sera régie par le Comité Consultatif d'Intrinsa (IAB). L'IAB sera responsable du contrôle régulier et de l'évaluation des données de sécurité pendant la conduite de l'étude ainsi que du contrôle et de l'approbation du protocole d'étude, du plan d'analyse, des résultats intermédiaires, du rapport d'étude et des publications. P&GP assurera le financement de l'étude. ZEG et son équipe de recherche seront responsables auprès du Comité Consultatif d'Intrinsa de toutes les questions scientifiques. Les membres de l'IAB seront des experts internationaux des différents domaines scientifiques concernés (par ex. en épidémiologie, gynécologie, cardiologie, statistiques, endocrinologie, et pharmacovigilance). Les membres du Comité se verront rembourser leurs dépenses et recevront un honoraire pour compenser la perte de revenus potentiels pendant leur temps de travail pour l'IAB. Les membres du Comité ne seront pas impliqués (ni payés) dans la conduite opérationnelle de l'étude.

9. Annexes

9.1. Annexe 1: Planning des Phases de l'Etude

| Planning des Phases/Procédures de l'Etude | | |
|--|------------------|--------------------------------|
| Procédures de l'Etude | Démarrage | Suivi 1 à 9^a |
| Consentement éclairé | X | |
| Collecte des coordonnées habituelles et alternatives du sujet ^b | X | X |
| Informations personnelles et démographiques | X | |
| Antécédents médicaux et gynécologiques | X | |
| Antécédents de traitement à base d'oestrogènes (y compris dates de traitement) | X | |
| Documentation des dates de traitement aux oestrogènes (y compris le type d'oestrogène) | X | X |
| Documentation des dates de traitement Intrinsic | X | X |
| Autres traitements en cours | X | X |
| Documentation des raisons d'arrêt du médicament étudié | | X |
| Documentation de tous les effets indésirables ^c | | X |
| Documentation des complications primaires ^d | | X |

^a Les données seront collectées 6, 12, 24, 36, 48, 60, (72, 84, et 96) mois après l'entrée dans l'étude. Les suivis des 72, 84, et 96^{ème} mois s'appliquent seulement aux patientes recrutées pendant les 2 premières années de l'étude.

^b Toutes les coordonnées seront conservées par ZEG.

^c Les effets indésirables graves doivent être documentés/notés sur des formulaires de déclaration de cas séparés et déclarés/reportés à P&GP dans les 24 heures.

^d Les principales complications comprennent les diagnostics et examens liés à un cancer du sein ou à tout autre cancer gynécologique, les diagnostics et examens liés à un infarctus du myocarde ou à toute autre affection cardiovasculaire, le décès ou l'hospitalisation.

9.2. Annexe 2: Relation causale au médicament

| Catégories (Code) | Définition |
|-------------------------|---|
| Aucune (1) | <p>Le délai entre l'administration du médicament étudié et l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable exclue toute relation causale</p> <p><u>et/ou</u> une autre cause est confirmée et il n'existe pas d'indication d'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable.</p> |
| Improbable (2) | <p>Le délai entre l'administration du médicament étudié et l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable rend une relation causale improbable</p> <p><u>et/ou</u> les effets connus du médicament étudié ou de la classe thérapeutique ne fournissent pas d'indication d'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable et une autre cause pouvant parfaitement expliquer l'effet indésirable est connue</p> <p><u>et/ou</u> concernant l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable une chaîne causale plausible peut être déduite des effets reconnus du médicament étudié ou de la classe thérapeutique, mais une autre cause apparaît comme étant beaucoup plus probable</p> <p><u>et/ou</u> une autre cause est confirmée et l'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable est improbable.</p> |
| Possible (3) | <p>Concernant l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable une chaîne causale plausible peut être déduite des propriétés pharmacologiques du médicament étudié ou de la classe thérapeutique, mais une autre cause pouvant tout aussi bien être impliquée est également connue</p> <p><u>ou</u> bien que les propriétés pharmacologiques du médicament étudié ou de la classe thérapeutique ne fournissent pas d'indication d'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable, aucune autre cause ne fournit d'explication valable/appropriée</p> |
| Probable (4) | <p>Les propriétés pharmacologiques du médicament étudié ou de la classe thérapeutique</p> <p><u>et/ou</u> l'évolution de l'effet indésirable après interruption du traitement/déchallenge et, si applicable, après reprise du traitement/rechallenge</p> <p><u>et/ou</u> des tests spécifiques (comme par ex. des tests d'allergie positifs, des anticorps contre le médicament étudié/métabolites) suggèrent l'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable, bien qu'une autre cause ne puisse pas être exclue.</p> |
| Définitive/certaine (5) | <p>Les propriétés pharmacologiques du médicament étudié ou de la classe thérapeutique</p> <p><u>et</u> l'évolution de l'effet indésirable après interruption du traitement/déchallenge et, si applicable, après reprise du traitement/rechallenge</p> <p><u>et</u> des tests spécifiques (comme par ex. des tests d'allergie positifs, des anticorps contre le médicament étudié/métabolites) indiquent l'implication du médicament étudié dans l'apparition ou l'aggravation de l'effet indésirable et il n'existe pas d'indication d'autres causes.</p> |

9.3. Annexe 3: Validation des évènements auto-déclarés

- Evènement définitif/confirmé:

Confirmé par des tests diagnostiques de haute spécificité (comme par ex., une phlébographie pour une thrombose, un TDM spiralé pour une embolie pulmonaire, un IRM cérébral pour les AVC, un ECG avec élévation persistante typique du segment ST pour un infarctus du myocarde aigu, une histologie pour un cancer gynécologique, une mesure de tension artérielle des deux côtés avec une pression artérielle diastolique de plus de 120mmHG pour une crise d'hypertension)

- Evènement probable:

Absence de confirmation par une méthode diagnostic de haute précision, mais diagnostic clinique confirmé par un professionnel de santé ou appuyé par des tests diagnostiques de faible précision (tels qu'un test D-dimer pour une thromboembolie veineuse (TEV) ou des tests ECG et gaz du sang classiques pour un point péronier). Ces cas sont habituellement caractérisés par un traitement consécutif spécifique (comme une fibrinolyse ou un traitement de longue durée à base d'anticoagulants). Cependant, si le médecin de garde confirme que le diagnostic est correct, l'évènement sera qualifié de probable même si aucun traitement spécifique n'a été donné.

- Evènement non confirmé:

- Le diagnostic posé/déclaré par la patiente est écarté par les examens diagnostiques
- Une affection médicale différente est diagnostiquée par le médecin de garde
- La femme n'a pas pris contact avec un professionnel de santé pour expliquer ses symptômes et aucune démarche diagnostique n'a été entreprise pour clarifier le diagnostic

Les évènements définitifs et probables seront qualifiés d'«évènements confirmés».

9.4. Annexe 4: Adjudication en aveugle

La procédure d'adjudication suivante sera mise en place:

- 1) Adjudication indépendante par les spécialistes individuels
- 2) Documentation des évaluations individuelles
- 3) Comparaison des évaluations individuelles
- 4) Discussion des “avis partagés” parmi les adjudicateurs sans imposition d’une décision unanime
- 5) Réadjudication indépendante des cas controversés par les adjudicateurs individuels
- 6) Documentation des évaluations individuelles

En se basant sur cette procédure, quatre stratégies/solutions de classification seront possibles

- I. Classification de l'évènement déclaré conformément à l'évaluation de la majorité des adjudicateurs avant que la discussion des “avis partagés” n’ait eu lieu (c’est-à-dire “vote à la majorité des voix” d’après la phase 2 de la procédure en six étapes décrite plus haut)
- II. Classification de l'évènement déclaré conformément à l'évaluation de la majorité des adjudicateurs après que la discussion des “avis partagés” aura eu lieu (c’est-à-dire classification à la majorité d’après la phase 6 de la procédure en six étapes décrite plus haut)
- III. Classification de l'évènement déclaré comme confirmé si au moins un adjudicateur avait classifié l'évènement comme confirmé avant que la discussion des avis partagés n’ait lieu (c’est-à-dire « décision de la pire éventualité » d’après la phase 2 de la procédure en six étapes décrite plus haut)
- IV. Classification de l'évènement déclaré comme confirmé si au moins un adjudicateur avait classifié l'évènement comme confirmé après que la discussion des avis partagés ait eu lieu (c’est-à-dire « décision de la pire éventualité » d’après la phase 6 de la procédure en six étapes décrite plus haut)

L'analyse finale sera conduite d'après la stratégie III (décision au pire sans discussion des avis partagés) parce qu'il s'agit de l'approche la plus prudente/traditionnelle. Des analyses alternatives seront possibles sur requête du Comité Consultatif d'Intrinsa ou des autorités réglementaires.