

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the word 'ansm' in a lowercase, sans-serif font. The letters 'a', 'n', and 's' are purple, while 'm' is green. A thin vertical line separates the 'ans' from the 'm'.

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Dispositif médical Essure* Synthèse des données disponibles à l'ANSM

CSST « Evaluation du rapport bénéfice/risque du
dispositif médical ESSURE »

Séance du 19 avril 2017
ANSM



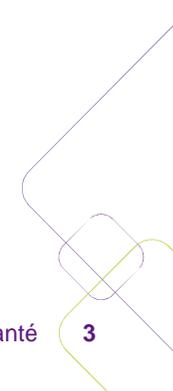
Axes de la surveillance ANSM

- ◆ Renforcement de l'information : livret à destination des femmes
- ◆ Analyse des données de matériovigilance
- ◆ Analyse des données précliniques (biocompatibilité)
- ◆ Revue des données cliniques
- ◆ Réalisation d'une étude épidémiologique sur données SNIIRAM



Matéριοvigilance en France du dispositif ESSURE

Description des incidents déclarés à l'ANSM de la mise sur
le marché jusqu'au 03.02.2017



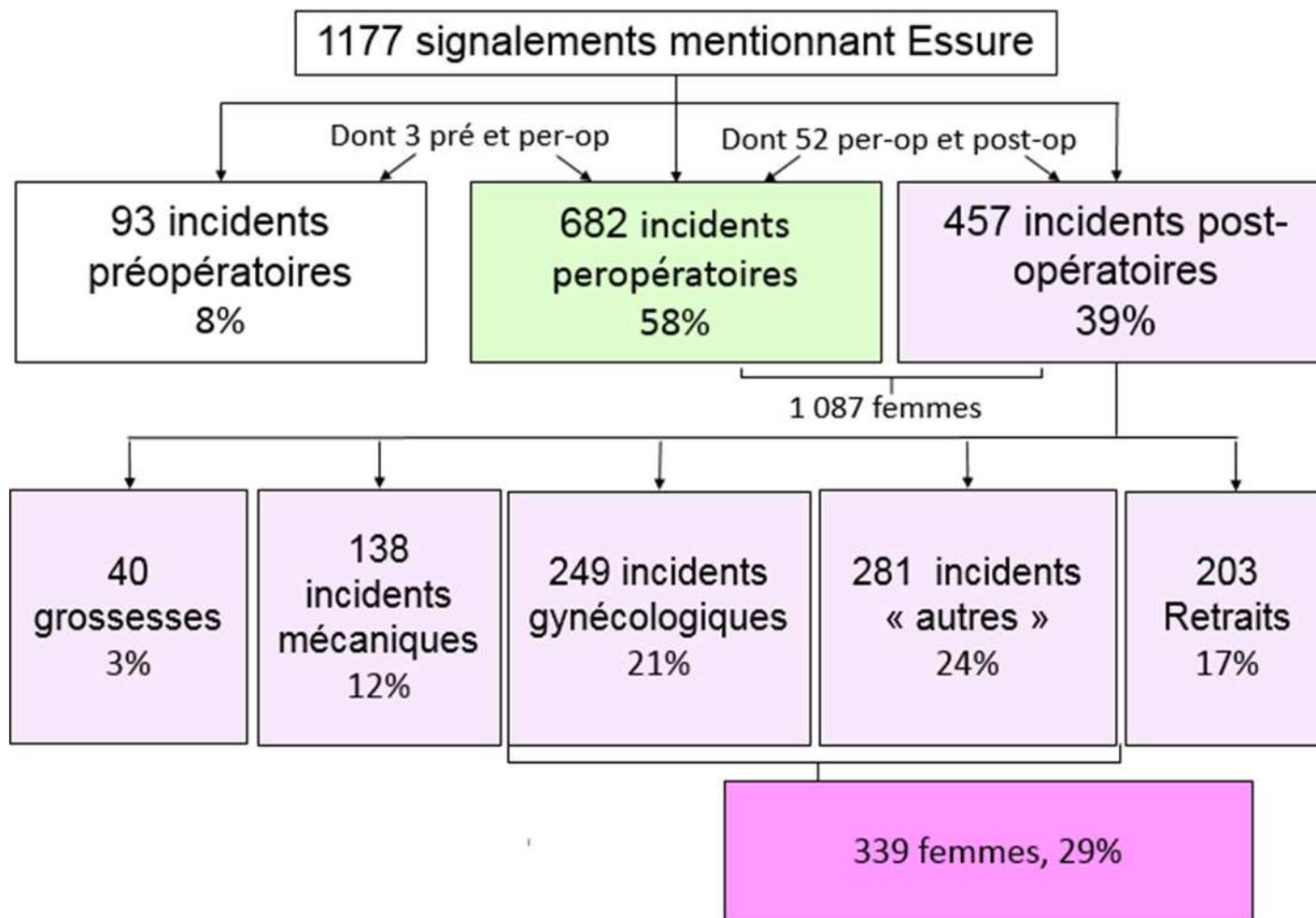
Définitions

Un signalement
=
Une déclaration faite par une personne
=
Description d'un ou plusieurs incident(s)

- ◆ Un incident peut être :
 - Dysfonctionnement du DM ESSURE
 - Effets(s) indésirable(s) au moment de la pose ou après
- ◆ Une femme peut présenter plusieurs incidents
- ◆ Les incidents peuvent être de survenue successive ou simultanée

- ◆ « Multi-symptômes » : signalements rapportant au moins deux troubles autres que des complications mécaniques, des ménométrorragies ou des douleurs pelviennes

Signalements : début 2003 au 03/02/2017



NB : Source = Base Nationale de Matérovigilance

ANSM – CSST « dispositif de stérilisation définitive – Essure » du 19/04/2017

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

5

Effets indésirables post-opératoires

◆ Incidents post-opératoires gynécologiques

- Douleurs pelviennes, abdominales ou lombaires
- Méno-métrorragies

◆ Incidents postopératoires « autres »

- Douleur non abdomino-pelvienne ni lombaire
- Fatigue
- Trouble ORL
- Trouble neurologique
- Trouble digestif
- Réaction allergique
- Trouble ophtalmologique
- Trouble dermatologique
- Trouble cardiologique
- Inflammation
- Dépression
- Trouble pulmonaire
- Infection (hors mycose et infection urinaire)
- Mycose / infection urinaire
- Endométriose / adénomyose
- Trouble endocrinien
- Fibrome
- Trouble urinaire (hors infection)
- Kyste ovarien
- Cancer
- Maladie auto-immune
- ...

Compléments d'information recueillis par l'ANSM (n = 100 femmes)

- ◆ « Anesthésie » générale lors de la pose: 51 femmes sur 100
- ◆ Contrôle à 3 mois: 90 de ces femmes (76 résultats OK)
- ◆ Consultations de plusieurs professionnels de santé
- ◆ Retraits d'ESSURE :
 - 34 retraits effectifs et 33 intentions de retrait (n=100)
 - Après retraits :
 - ❖ Disparition constatée par certaines femmes
 - ❖ Pas assez de recul à ce stade pour juger de l'évolution après retrait d'ESSURE



Mise à jour au 03/04/2017

- ◆ 300 signalements arrivés à l'ANSM depuis le 03.02.2017 (flux de signalements élevé et stable depuis décembre 2016)

- ◆ Désormais 600 femmes concernées par les effets gynécologiques et autres

- ◆ Les incidents rapportés peuvent être de survenue ancienne
 - Diminution des incidents per opératoires
 - Augmentation des effets post opératoires, gynéco et autres
 - Augmentation des effets post opératoires mécaniques

- ◆ Le souhait de recourir au retrait du dispositif semble accru

Conclusion

- ◆ Le signal sur les incidents per opératoires semble s'atténuer

- ◆ Le signal sur la survenue des incidents post opératoires mécaniques s'est accentué récemment

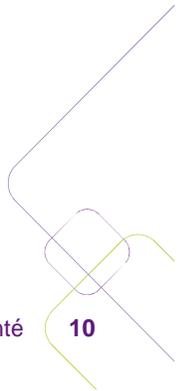
- ◆ Le signal sur les troubles gynécologiques et autres est confirmé :
 - Nombre exact de femmes concernées inconnu
 - Douleurs , fatigue, neuro, ORL, digestifs, allergie...
 - Troubles parfois anciens et invalidants
 - Troubles souvent multiples

- ◆ L'ANSM continue l'évaluation des signalements



Evaluation préclinique Dispositif médical ESSURE

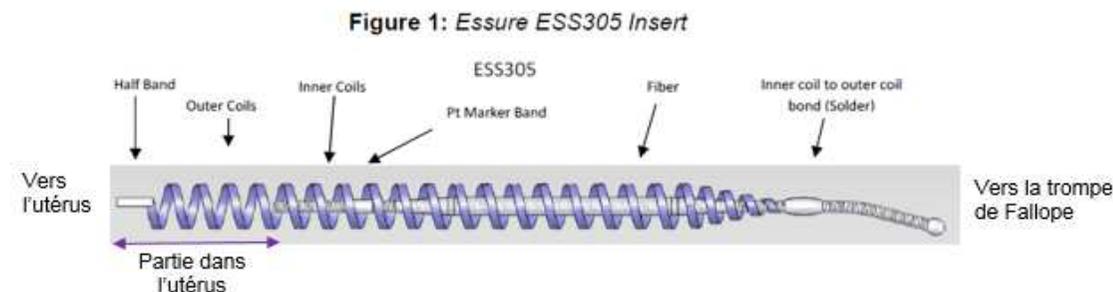
A partir des données du dossier technique BAYER de mise
sur le marché pour l'Europe et les USA



Composition implant ESSURE ESS305

- ◆ Dispositif de 4 cm de long et pesant 45.5 mg (pesée ANSM), ayant une composition complexe en métaux.
- **Nitinol, 316 Stainless Steel, soudure étain-Argent** soit :
 - ❖ Nickel
 - ❖ Titane,
 - ❖ Chrome
 - ❖ Fer,
 - ❖ Etain ,
 - ❖ Argent,
 - ❖ Platine,
 - ❖ Iridium,
- et de fibres de **Polyethylene Terephthalate**

- ❖ Contact avec les muqueuses
- ❖ Contact non isolé entre les différentes parties de l'implant métallique en présence de liquide physiologique;



Tests de biocompatibilité réalisés sur l'implant ESSURE :

TESTS RÉALISÉS PAR BAYER

- Cytotoxicité ;
- Sensibilisation ;
- Irritation vaginale ;
Irritation vaginale sub-chronique ;
- Génotoxicité : Ames, MLA/TK, Aberration chromosomique, micro-noyaux, souris transgéniques ;
- Toxicité systémique aiguë ;
- Toxicité sub-chronique (26 semaines) ;
- Implantation intramusculaire (1, 4, 12 semaines).

COMMENTAIRES ANSM :

Les tests de biocompatibilité ne sont pas tous acceptables d'un point de vue méthodologique (non réalisés sur l'implant actuel, extraction discutable, etc...),

On peut relever :

- ❖ Présence de débris ou de particules non caractérisés ;
- ❖ Inflammation granulomateuse persistante au-delà de 3 mois ;
- ❖ Possible corrosion galvanique.

Test d'intégrité mécanique

Données du dossier technique Bayer

- ◆ Objectif principal de Bayer :
Vérification de l'intégrité mécanique
 - Résultats :
 - ❖ Dès les 1ères semaines : piqûres et augmentation de la porosité au niveau de la soudure.
 - ❖ A 6 mois : pointes pratiquement toutes corrodées.
 - ❖ Evaluation limitée au relargage du Ni, Sn et Cr.
- ⇒ Pas de perte d'intégrité mécanique

Commentaires ANSM :

- ◆ Test non utilisé pour étudier la sécurité
 - ❖ Conditions expérimentales non représentatives de la situation physiologique ;
 - ❖ Mise en évidence de produits de corrosion, mais non caractérisés.
 - ❖ Métaux non étudiés : Fe, Ti, Ir, Ag, Pt
 - ❖ Contact non isolé entre 3 parties de cet implant en présence de liquide physiologique au niveau de l'implant
- ⇒ Possible corrosion galvanique



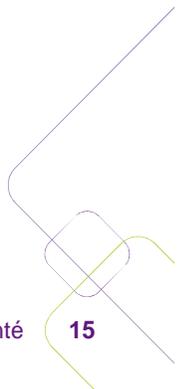
Synthèse données précliniques

- ◆ Une analyse macroscopique et microscopique des explants (issus de retrait chez d'anciennes femmes porteuses) et des tissus associés, pourrait permettre d'apporter des éléments de réponse aux incertitudes soulevées.
- ◆ Une caractérisation des produits de corrosion pourrait être réalisée également sur ces explants.

⇒ Ces éléments seraient également à discuter au regard des données obtenues chez les patients multi-symptômes.



Autres données cliniques disponibles à l'ANSM Dispositif médical ESSURE





Rapport d'évaluation clinique de Bayer du 11/11/2016

◆ Sources documentaires

- Articles scientifiques, nombreuses études cliniques (17) incluant plusieurs milliers de femmes et données de surveillance du marché

◆ Analyse de performance et de sécurité : Méthode de stérilisation efficace, Profil de risque acceptable

◆ Hypersensibilité / allergie

- Pas de lien établi entre clinique / antécédents connus / bilan allergo



Rapport final de l'étude clinique SUCCES II du 30/01/2017

- ◆ Environ 2600 femmes sélectionnées dans 14 centres en France
- ◆ Pose d'Essure – Contrôle à 3 mois
- ◆ Suivi jusqu'à 5 ans pour 1473 femmes (13 centres)
- ◆ Objectifs:
 - ❖ Primaire : satisfaction des femmes à 5 ans
 - ❖ Secondaires : évaluation douleur et complications
- ◆ Conclusions Bayer: pas de remise en question du rapport Bénéfices / Risques

Pour l'ANSM, étude non conclusive

- ◆ Informations utiles de la pose jusqu'au contrôle à 3 mois
- ◆ Etude non comparative, limitée à des centres experts
- ◆ Nombreuses données manquantes à 5 ans



ESSURE : Données à l'étranger

- ◆ **Etude clinique demandée à BAYER par la FDA suite au comité d'experts du 24 Septembre 2015**
 - Comparaison ESSURE / Stérilisation coelioscopique (n= 2800)
 - Analyse clinique des effets y compris antécédents
 - Analyse histologique des explants
 - Protocole validé par la FDA (démarrage prévu en 2017)

- ◆ **Pays Bas: étude RIVM**
 - Analyse de 373 plaintes (sur 30.000 femmes porteuses estimées)
 - Plaintes de nature similaires à celles observées en France
 - « Il n'est pas possible de conclure qu'avoir une allergie au nickel est liée à un plus haut risque de développer un problème allergique avec ESSURE ».



Synthèse données cliniques et suite

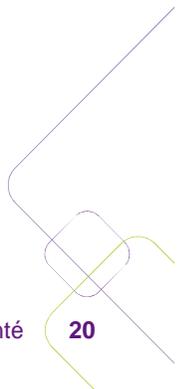
◆ Multisymptômes

- Signal détecté récemment en matériovigilance (2016)
- Non décrits dans les études cliniques BAYER à long-terme

➡ Nécessité d'une approche épidémiologique au niveau de l'ensemble des femmes implantées



Merci pour votre attention



Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

Dispositif médical Essure du fabricant Bayer

Bilan des données de matériovigilance au 03.02.17

SYNTHESE

Réalisé dans le cadre de la surveillance renforcée du dispositif Essure, ce bilan de vigilance analyse les signalements d'incident mentionnant Essure, reçus à l'ANSM avant le 3 février 2017, ainsi que les réponses reçues avant le 3 mars 2017 aux questionnaires que l'ANSM envoie aux personnes (hors fabricant) déclarant un incident ou ayant déclaré un incident attribué à ESSURE depuis le 1^{er} janvier 2016.

Les analyses des signalements se basent sur les typologies, qui sont des mots clé affectés aux signalements par les évaluateurs de matériovigilance de l'ANSM pour catégoriser l'incident (en termes de dysfonctionnement du dispositif ou de conséquence sur l'acte ou le patient). Un signalement pouvant rapporter plusieurs typologies, dans les analyses la somme de celles-ci peut être supérieure à la somme des signalements (et la somme des pourcentages supérieure à 100 %).

L'ANSM a reçu 1 177 signalements d'incident mentionnant Essure de début 2003 au 3.02.2017.

Plus d'un signalement sur deux rapporte un incident peropératoire et les incidents post-opératoires représentent près de 40% des signalements, les 8% de signalements restants rapportant des défauts du dispositif détectés en préopératoire.

Ces signalements sont faits à l'ANSM par des types de déclarant différents.

Les 682 incidents peropératoires sont essentiellement des difficultés de pose. Leur taux d'incidence tend à diminuer en 2016 par rapport à 2015.

Parmi les 457 incidents post-opératoires :

- 138 incidents sont de nature mécanique. Ce sont essentiellement des migrations d'Essure et des perforations tubaires ou utérines.
- 249 incidents rapportent des troubles du cycle menstruel : des douleurs abdomino-pelviennes ou lombaires et des méno-métrorragies.
- 281 « autres » incidents rapportent des troubles très divers et souvent multiples, avec, dans un signalement sur deux, plus de sept troubles décrits. Les troubles les plus fréquemment rapportés sont les douleurs, la fatigue, et les troubles ORL, neurologiques, digestifs ou allergiques.

Pour chacune des trois catégories d'incident post-opératoire, le nombre d'incidents semble en augmentation à la fin 2016, mais cette évolution est à interpréter avec prudence car la date de survenue est inconnue pour un quart à plus d'un tiers des signalements selon la catégorie, et parce qu'il faut la mettre en perspective avec celle du nombre de femmes implantées.

La répartition des grandes catégories d'incidents (peropératoires, post-opératoires mécaniques, gynécologiques, « autres » et grossesse) semble globalement stable depuis 2008, même si la part des incidents post-opératoires mécaniques au sein de l'ensemble des incidents a significativement augmenté depuis le 01.03.2016.

7.6 % des incidents peropératoires déclarés sont associés à un incident post-opératoire (sachant que les déclarants de ces deux types d'incidents diffèrent souvent et que si deux signalements différents concernent une même femme il n'est pas systématiquement possible de les chaîner au niveau de l'ANSM). En particulier, dans près de neuf cas sur dix, les signalements de douleurs peropératoires rapportent également un effet post-opératoire, souvent des douleurs pelviennes ou abdominales (58.6 %), des méno-métrorragies (44.8%) et des perforations de paroi (37.9 %). 14,5% des signalements d'incident post-opératoire mécanique associent soit une migration soit une lésion pelvienne à des

douleurs pelviennes ou abdominales (90 %), des méno-métrorragies (70 %), des douleurs non gynécologiques (55 %) ou de la fatigue (50 %). Parmi les femmes présentant des douleurs pelviennes ou des méno-métrorragies, 3 femmes sur 4 présentent également des troubles « autres ».

En cas d'incident post-opératoire, le premier trouble survient la plupart du temps au cours de la première année après l'implantation.

44 % des signalements d'incidents post-opératoires rapportent un retrait ou une intention de retrait du dispositif médical.

Etant donnée la complexité du sujet et les informations parfois incomplètes fournies lors du signalement initial, des éléments complémentaires ont été demandés via un questionnaire aux déclarants (hormis le fabricant), notamment aux déclarants de signalements rapportant des symptômes multiples. L'analyse des 100 premières réponses reçues (au 3.03.17) montre que ces femmes sont âgées de 29 à 49 ans à la pose (médiane 40 ans). Elles ont recouru à l'anesthésie générale dans un cas sur deux, ont eu un contrôle de leur pose satisfaisant dans trois cas sur quatre, ont fait retiré leurs implants dans un cas sur trois et envisagent ce retrait dans un cas sur trois. Dans cette population, les prévalences des antécédents d'endométriose, de méno-métrorragie et d'allergie sont respectivement de 5, 10 et 15%.

Les troubles rapportés par les femmes dans les questionnaires sont similaires à ceux des déclarations initiales, mais avec une déclaration des troubles anxio-dépressifs, digestifs et cardiologiques, de la vision trouble et des maladies auto-immunes plus fréquente que dans les signalements initiaux. Le délai d'apparition des troubles ophtalmologiques, ORL, cardiaques et digestifs semble souvent supérieur à un an.

A l'exception des troubles ophtalmologiques (pour lesquels seules 6 femmes sont concernées), les troubles sont généralement décrits comme régressifs après le retrait du dispositif chez plus d'une femme sur deux.

Au total, dans le cas particulier du dispositif Essure*, les données de matériovigilance ne permettent pas de comparer ce bilan à celui d'un dispositif concurrent pour améliorer notre estimation de l'imputabilité à ce dispositif des incidents rapportés. Il sera cependant possible de disposer d'éléments de comparaison par rapport à la méthode de stérilisation de référence (ligature coelioscopique) au travers d'une étude sur les données du SNIIRAM (Système National d'information Interrégimes de l'Assurance Maladie). Cette étude fait l'objet d'un autre rapport.

De plus, en l'absence de données sur les femmes implantées qui ne présentent pas d'incident il est également difficile d'identifier les facteurs de risque de survenue de ces incidents.

Les modalités de poursuite de l'investigation en matériovigilance resteront à définir et pourront inclure :

- un simple monitoring de la fréquence des différents types d'incidents
- l'évaluation individuelle des signalements afin de consolider la répartition des troubles
- la poursuite de l'analyse des informations complémentaires reçues suite aux questionnaires afin de préciser les données sur de plus grands effectifs pour décrire en particulier l'évolution des troubles au retrait d'Essure* et les caractéristiques des femmes implantées en fonction des troubles rapportés.