

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 216 614 7 7)

B/3 plaquettes de 28 comprimés (CIP : 34009 216 615 3 8)

Laboratoire MYLAN S.A.S

DCI	désogestrel
Code ATC (2013)	G03AC09 (contraceptif hormonal progestatif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception orale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28 septembre 2011 (Procédure décentralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2013 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03A contraceptifs hormonaux à utilisation systémique G03AC progestatifs G03AC09 désogestrel
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes qui est un générique de CERAZETTE, spécialité ayant sollicité une inscription en 2000, ayant obtenu un SMR important et une ASMR V (avis de la Commission du 8 novembre 2000) mais qui est restée non remboursable.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception orale. »

04 POSOLOGIE (RCP DU 30 AVRIL 2014)

« Mode d'administration »

Un comprimé par jour chaque jour sans interruption à la même heure avec une petite quantité de boisson, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles.

Par la suite, un comprimé par jour doit être pris tous les jours de façon continue, sans tenir compte de possibles saignements.

Une nouvelle plaquette doit être commencée directement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débuter un traitement par DESOGESTREL MYLAN

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent):

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est à dire le premier jour des règles). Le traitement peut aussi être débuté entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle à condition d'utiliser une méthode contraceptive mécanique dite de barrière pendant les sept premiers jours de prise des comprimés contraceptifs.

Après un avortement du premier trimestre:

Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débuter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire.

Après un accouchement, un accouchement prématuré ou après un avortement du second trimestre:

Le traitement contraceptif par DESOGESTREL MYLAN après un accouchement peut être débuté avant le retour des règles. Si plus de 21 jours se sont écoulés depuis l'accouchement, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débuter la prise de DESOGESTREL MYLAN et une méthode contraceptive supplémentaire doit être utilisée au cours de la première semaine de la prise des comprimés contraceptifs (voir rubrique Grossesse et allaitement).

Comment débiter un traitement par DESOGESTREL MYLAN en relais d'autres méthodes contraceptives

Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique):

La femme devra commencer DESOGESTREL MYLAN de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est à dire le dernier comprimé contenant des principes actifs) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, l'utilisation d'une contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

Toutes les méthodes contraceptives peuvent ne pas être disponibles dans les pays de l'Union Européenne. La femme peut également commencer DESOGESTREL MYLAN au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'un moyen de contraception supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif):

En relais d'une pilule microprogestative, la femme pourra faire le relais n'importe quel jour. En relais de l'implant ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le jour de leur retrait; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour la prochaine injection.

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme devra utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

Dans le cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption peut ne pas être complète et des mesures de contraception supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans cette rubrique concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.

Surveillance du traitement

Avant toute prescription, il est nécessaire d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux et un examen gynécologique est recommandé afin d'écartier une grossesse. Des troubles des règles, tels que oligomenorrhée ou aménorrhée doivent être recherchés avant la prescription.

L'intervalle entre les examens dépend des circonstances dans chaque cas individuel. Si le traitement prescrit peut influencer une maladie latente ou manifeste (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), les examens de contrôle doivent être programmés en conséquence.

Lors de la prise régulière de DESOGESTREL MYLAN, des saignements irréguliers peuvent apparaître. Si les saignements sont très fréquents ou irréguliers, une autre méthode de contraception doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être écartée.

La gestion de l'aménorrhée lors du traitement dépend de si les comprimés ont bien été pris selon les instructions et peut inclure un test de grossesse.

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse.

Les femmes doivent être averties que DESOGESTREL MYLAN ne protège pas du VIH (Sida) et des autres maladies sexuellement transmissibles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de désogestrel pour les adolescentes dont l'âge est inférieur à 18 ans n'ont pas encore été mesurées. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les contraceptifs progestatifs oraux font partie des moyens contraceptifs les plus efficaces selon l'OMS, de même que la contraception estroprogestative orale, transdermique ou vaginale, l'implant progestatif, les dispositifs intra-utérins, les techniques de stérilisation féminine et masculine¹.

Cette spécialité est un générique de CERAZETTE, contraceptif oral progestatif non remboursable. A ce jour, quatre autres contraceptifs oraux progestatifs sont remboursables : OPTIMIZETTE, ANTIGONE, CLAREAL (autres génériques de CERAZETTE) et MICROVAL.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes sont les progestatifs per os indiqués dans la contraception.

6.1.1 Contraceptifs progestatifs oraux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CERAZETTE (désogestrel) MSD FRANCE	Oui	Contraception orale	08/11/2000 (inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres contraceptifs progestatifs	non
ANTIGONE (désogestrel) BESINS INTERNATIONAL	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	19/02/ 2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	oui
OPTIMIZETTE (désogestrel) MAJORELLE	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	11/06/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	oui
CLAREAL 0,075mg (désogestrel) PIERRE FABRE MEDICAMENT	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception orale	03/12/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	oui
DESOGESTREL BIOGARAN 75 microgrammes (désogestrel) BIOGARAN	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception orale	03/12/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	non
DESOPOP 75 microgrammes (désogestrel) EFFIK SA	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception orale	03/12/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	non
MICROVAL (lévonorgestrel) CODEPHARMA	Oui	Contraception orale	06/09/2000 (réévaluation) 01/10/2008 (RI)	Important Important	–	oui (SS seulement)

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription

Le délai de tolérance à l'oubli est de 12 heures pour CERAZETTE et ses génériques, de 3 heures pour MICROVAL.

¹ Document de synthèse. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – HAS - Mars 2013 Mise à jour septembre 2013.

6.1.2 Autres contraceptifs progestatifs

A titre d'information, des contraceptifs progestatifs sont utilisés par voie parentérale :

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel) :

- indication : « Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans »,
- l'implant peut être laissé en place pendant 3 ans,
- spécialité remboursable.

DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde) (médorxyprogestérone)

- indication: « Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives »,
- spécialité remboursable

Ces progestatifs ne peuvent être considérés comme des comparateurs de DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont CÉRAZETTE et ses génériques et MICROVAL.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité

08.2 Tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée de tolérance

8.2.1 Données épidémiologiques

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données mettant en évidence une augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel avec le désogestrel seul par rapport à l'absence de contraception hormonale :

- Une étude de cohorte danoise² effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thromboembolique veineux sous contraception hormonale. L'étude a duré de janvier 1995 à décembre 2005. La population de l'étude comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardiovasculaire. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données recueillies sur la contraception comprenaient la période

² Lidegaard O, Lokkegaard E *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009 ;339 : b2890.

d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif) et les différentes compositions des contraceptifs oraux progestatifs (30 µg de lévonorgestrel, 350 µg de noréthistérone et 75 µg de désogestrel). L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire et le niveau d'éducation. Pour un suivi de 9 044 années-femmes, le rapport des taux d'incidence des événements thromboemboliques veineux a été de 1,10 [IC 95% : 0,35 ; 3,41]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de ce risque sous désogestrel 75 µg par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale :

- Une étude³ réalisée au Danemark sur la même cohorte que la précédente avait pour but d'évaluer le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux en fonction du type de progestatif et de la dose d'estrogènes. Cette cohorte a inclus toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Les données collectées concernant les contraceptifs oraux ont concerné le type de progestatif, la dose d'estrogène, la durée d'utilisation. Les cas ont été considérés comme confirmés lorsqu'ils ont été suivis d'une prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études et l'année calendaire. Pour un suivi de 29 187 années-femmes et en ne prenant en compte que les cas confirmés, le risque relatif de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux a été de 0,64 [IC 95% : 0,29 ; 1,42]. Il n'a donc pas été mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique veineux sous contraception par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.
- Une méta-analyse⁴ a étudié le risque d'événements thromboemboliques chez les femmes utilisant une contraception par progestatif seul. Le risque relatif de survenue d'un événement thromboembolique veineux a été de 0,90 [IC 95% : 0,57 ; 1,45]. Dans cette méta-analyse, il n'a pas été mis en évidence d'association entre le risque thromboembolique veineux et l'utilisation d'une contraception progestative par voie orale. Une des études incluses dans cette méta-analyse concernait le désogestrel (cf publication précédente).
- Une étude⁵ réalisée au Danemark sur la même cohorte que les deux études décrites ci-dessus avait pour but d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Les accidents ischémiques transitoires n'ont pas été inclus dans l'analyse. Seuls les premiers accidents artériels ont été inclus. Les données ont été collectées à partir du registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), du registre national des causes de décès et du registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement

³ Lidegaard O *et al.* Risk of thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423.

⁴ Mantha S. *et al.* Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944

⁵ Lidegaard O *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-66

de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Des informations sur la consommation de cigarettes ont été obtenues pour 480 223 femmes, correspondant à 37% de la durée totale de suivi. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études, l'année calendaire et l'existence de facteurs de risque (définis par la prise de traitements de l'hypertension, pathologie cardiaque, diabète et hyperlipidémie). Pour un suivi de 29 185 années-femmes, le risque relatif de survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique a été de RR= 1,37 [IC 95% : 0,71 ; 2,63] et celui d'infarctus du myocarde de RR= 1,46 [IC 95% : 0,55 ; 3,90]. Il n'a donc pas été mis en évidence, sous contraception orale par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, d'augmentation significative du risque thrombo embolique artériel. Ces risques n'étaient pas non plus significativement augmentés en cas de contraception par noréthindrone ou lévonorgestrel par voie orale, stérilet libérant du lévonorgestrel ou implant sous cutané.

Le RCP de DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes (RCP du 30 avril 2014) précise dans le paragraphe mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COC à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thrombo-emboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). La pertinence clinique de ce résultat pour DESOGESTREL MYLAN utilisé comme contraceptif en l'absence d'un estrogène n'est pas connue; néanmoins DESOGESTREL MYLAN doit être arrêté en cas de thrombose. L'arrêt de DESOGESTREL MYLAN doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Les femmes ayant des antécédents de troubles thrombo-emboliques veineux doivent être averties de la possibilité d'une récurrence. »

08.3 Résumé & discussion

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique avec les contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif faiblement dosé, qu'il s'agisse du désogestrel ou du lévonorgestrel par rapport à l'absence de contraception. Ceux-ci sont néanmoins contre-indiqués en cas de thrombose veineuse évolutive.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications⁶.

Les contraceptifs progestatifs oraux, comme les contraceptifs progestatifs sous cutané et injectable, les contraceptifs estroprogestatifs oraux, vaginal et transdermique, les dispositifs intra utérins au cuivre et au lévonorgestrel et les techniques de stérilisation féminine, font partie des méthodes contraceptives disponibles les plus efficaces selon l'OMS⁷.

DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes est un moyen contraceptif de première intention, notamment en post partum, en cas d'allaitement⁸ et dans certaines situations chez les femmes à risque cardiovasculaire⁹.

⁶ HAS - Fiche memo – contraception : prescription et conseil chez la femme (version du 28/02/2013).

⁷ HAS – Document de synthèse – Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – mars 2013, mis à jour septembre 2013

⁸ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme en post partum - juillet 2013

⁹ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme à risque cardiovasculaire – juillet 2013

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).
Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas uniquement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.
Compte tenu du fait qu'il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'impact de DESOGESTREL MYLAN sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DESOGESTREL MYLAN 75 microgrammes n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la contraception.

011 POPULATION CIBLE

La proportion des femmes utilisant une contraception orale progestative faiblement dosée parmi les femmes utilisant une contraception n'est pas connue¹⁰.
A titre indicatif, les ventes de contraceptif oraux microprogestatifs en 2012 (données GERS) ont été de 3 244 789 boîtes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « contraception » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? INED - Populations & Sociétés – N°492 – septembre 2012