

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 juin 2014****LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100
microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé****B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400927731723)****B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400927731891)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	lévonorgestrel/éthinyloestradiol
Code ATC (2013)	G03AA07 (contraceptifs hormonaux, progestatifs et estrogènes en association fixe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception orale. »

SMR	Important
ASMR	Les spécialités LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V - inexistante) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	12 février 2014 (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 de la fonction génitale G03A contraceptifs oraux à usage systémique G03AA progestatifs et œstrogènes en association fixe G03AA07 lévonorgestrel et œstrogène
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'un contraceptif oral de 2^{ème} génération.

C'est un générique dont la spécialité princeps (LAURETTE) n'a pas fait l'objet d'un avis de la transparence et n'est plus commercialisée.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception orale ».

04 POSOLOGIE

« Mode d'emploi de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé »

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage de la plaquette, à peu près à la même heure chaque jour. Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. Entamer la plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimés, au cours de laquelle une hémorragie de privation survient généralement. Le saignement débute généralement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et ne se termine pas nécessairement avant le début de la plaquette suivante.

Comment instaurer le traitement par LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé

- *Aucune contraception hormonale antérieure (au cours du dernier mois)*
La prise des comprimés doit débuter le premier jour du cycle naturel de la femme (= le premier jour des règles).
Elle peut éventuellement débuter entre le deuxième et le cinquième jour mais, dans ce cas, une méthode contraceptive mécanique supplémentaire est recommandée au cours des 7 premiers jours du premier cycle.
- *Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal, dispositif transdermique)*
La prise de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé débutera de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif du COC précédent (ou après le retrait de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique), mais au plus tard le jour qui suit la fin de la période habituelle sans comprimés (ou sans anneau vaginal ou sans patch) ou le lendemain de la prise du dernier comprimé de placebo du contraceptif hormonal précédent.

- **Relais d'une contraception utilisant un progestatif seul (pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)**
La femme peut débuter LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé à n'importe quel moment à partir d'une micropilule (pour un implant ou un DIU, le jour de son retrait, pour un contraceptif injectable, le jour où l'injection suivante aurait dû avoir lieu), mais il convient dans tous les cas de lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire mécanique pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.
- **Après un avortement du premier trimestre**
La prise des comprimés peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.
- **Après un accouchement ou un avortement du 2^{ème} trimestre**
Pour l'allaitement maternel, voir la rubrique grossesse et allaitement
La prise des comprimés débutera 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du 2^{ème} trimestre. Si elle débute plus tardivement, une méthode contraceptive supplémentaire doit être utilisée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Si la femme a déjà eu des rapports sexuels, il convient d'exclure une grossesse avant de commencer le COC actuel ou la femme devra attendre les prochaines règles.

Comprimés oubliés

Les concentrations des deux hormones contenues dans LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé sont très faibles. En conséquence, la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme prend un comprimé avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. Elle devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en rendra compte et prendra les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si elle prend un comprimé avec un retard de **plus de 12 heures**, la sécurité contraceptive pourra être réduite. Les deux règles de base suivantes sont applicables en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Une inhibition efficace de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien nécessite une prise ininterrompue des comprimés pendant 7 jours.

Par conséquent, les conseils suivants peuvent être donnés pour la pratique quotidienne:

Semaine 1

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. En outre, elle devra utiliser une contraception mécanique supplémentaire, des préservatifs par exemple, au cours des 7 jours qui suivent. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours qui précèdent l'oubli d'un comprimé, il existe un risque de grossesse. Plus le nombre de comprimés oublié est important, plus l'on se rapproche de la période d'interruption sans comprimés et plus le risque de grossesse augmente.

Semaine 2

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Si elle n'a pas correctement pris ses comprimés ou si elle a oublié de prendre plusieurs comprimés, il faut recommander des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

Semaine 3

Le risque de moindre fiabilité contraceptive est important parce que l'on se rapproche de la période de 7 jours sans comprimés. Il est cependant possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive par un ajustement de la dose. Si l'on se conforme aux recommandations suivantes, il n'est pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, la femme devra se conformer à la première de ces deux options et il lui faudra également recourir à des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. La plaquette suivante est entamée aussitôt après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans arrêt entre 2 plaquettes. Il n'apparaîtra probablement pas d'hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette, mais il est possible que la patiente constate des spotting ou métrorragies au cours des jours de prise des comprimés.
2. Il est également possible de cesser de prendre les comprimés de la plaquette en cours. La femme doit alors respecter un arrêt de 7 jours maximum sans prendre aucun comprimé, incluant les jours où des comprimés ont été oubliés, puis continuer en entamant la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas d'hémorragie de privation pendant la phase d'arrêt sans comprimés, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères, une absorption incomplète des principes actifs est possible et des mesures contraceptives supplémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements ou une diarrhée sévère surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, la femme doit appliquer les conseils donnés en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme ne veut pas modifier son schéma normal de prise des comprimés, elle devra prendre les comprimés supplémentaires dans une autre plaquette.

Comment déplacer ou retarder les règles

Pour retarder la survenue des règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette immédiatement après avoir terminé la plaquette précédente, sans interruption. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps qu'on le souhaite, mais jamais au-delà de la fin de la seconde plaquette. Au cours de cette période, la femme peut présenter des métrorragies ou des spottings.

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé peut ensuite être repris de façon régulière après la période habituelle de 7 jours sans comprimés. Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine, on peut conseiller à la femme de raccourcir la prochaine période d'interruption sans comprimés du nombre de jours souhaité. Plus on raccourcit la phase d'interruption, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation augmente et plus la femme risque de présenter une métrorragie ou un spotting pendant l'utilisation de la plaquette suivante (exactement comme lorsque l'on cherche à retarder les règles). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Trois spécialités de contraceptifs oraux remboursables, génériques de LAURETTE, comprennent 21 comprimés de même composition que ceux de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA (20 µg d'éthinylestradiol et 100 µg de lévonorgestrel) : LEELOO LOVAVULO et EFFILEVO.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- Contraceptifs estroprogestatifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} générations contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération (remboursables)		
Noréthistérone/éthinylestradiol	Triphasique (progestatif) : 35 µg	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)		
Lévonorgestrel/éthinylestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO, LOVAVULO, OPTILOVA, EFFILEVO, EFFILEVO CONTINU
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL, ZIKIALE, OPTIDRIL
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL, PACILIA
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY, AMARANCE, EVANECIA

Contraceptifs oraux uniquement progestatifs

06.2 Autres technologies de santé

Dispositifs intra-utérins au cuivre

Conclusion

Les comparateurs sont tous cliniquement pertinents

Les comparateurs les plus proches sont les contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération ayant la même composition en principes actifs et ne comprenant pas de comprimés placebo : EFFILEVO, LEELOO et LOVAVULO.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Non renseigné.

07.2 Prise en charge à l'étranger

Non renseigné.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a déposé aucune donnée d'efficacité ni de tolérance.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES (décembre 2004)¹ toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs estroprogestatifs par voie orale donnés au long cours est équivalente.

Avant la prescription d'une contraception estroprogestative, il importe de rechercher systématiquement des facteurs de risque thromboembolique artériel ou veineux et de prendre en compte les contre-indications et précautions d'emploi.

La contraception estroprogestative par voie orale est l'une des méthodes de 1^{ère} intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, carcinologique, hépatique, etc.). Il s'agit d'une méthode très efficace lorsqu'elle est utilisée de manière optimale.

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule estroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique).

Par ailleurs, il n'est pas démontré qu'un schéma de prise « en continu » favorise l'observance et diminue le risque d'oubli².

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique. Toutefois il existe un surcroît de risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de troisième génération en comparaison aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de première et deuxième génération (contenant moins de 50 microgrammes d'éthinylestradiol). C'est pourquoi la Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu des contraceptifs oraux de troisième génération est insuffisant³.

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux estroprogestatifs, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque⁴.

1 Recommandations pour la pratique clinique Afssaps-ANAES-INPES : Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004

2 First Prescription of Combined Oral Contraception – Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care Clinical Guidance - 2007 – Royal College of Obstetricians & gynaecologists.

³ Commission de la transparence - Contraceptifs oraux de troisième génération – Réévaluation – HAS - juin 2012.

⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie. Point presse « COC » du 26 juin 2013. Saint-Denis: ANSM; 2013.

Le risque artériel augmente avec l'âge : à partir de 35 ans, le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué régulièrement.

Il est recommandé entre 35 et 40 ans de substituer un autre moyen de contraception à la contraception estroprogestative¹.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge¹.

La contraception progestative est à classer, de même que les estroprogestatifs, au rang des méthodes efficaces dans leur emploi courant et très efficaces en utilisation optimale¹.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention¹.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans les indications d'une contraception estroprogestative par voie orale LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA est un médicament de première intention.

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 sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

- ▀ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées peut être considéré comme modéré, compte tenu que, malgré un pourcentage élevé de femmes bénéficiant d'une contraception efficace, une grossesse sur trois serait non désirée en France⁵.

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 nécessairement au remboursement d'une pilule supplémentaire.

Au vu des données d'efficacité disponibles, compte tenu du fait qu'il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA est important dans l'indication de l'AMM.

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 orale » et aux posologies de l'AMM.

⁵ Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

011 AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

Les spécialités LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V - inexistante) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

012 POPULATION CIBLE

Il y a en France environ 10 millions de femmes âgées de 15 à 40 ans⁶. D'après L'Ined⁷, en 2010, en moyenne 49,6 % des femmes de 15 à 49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant utilisaient une contraception orale.

Estimation/conclusion

Sur ces bases, la population cible de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA serait d'environ 5,4 millions de femmes.

013 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 orale » 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.

⁶ INSEE population au 1^{er} janvier 2013

⁷ Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et l'équipe de l'enquête Fecond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? • Population & Sociétés numéro 492 • septembre 2012