



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 novembre 2012

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA, 150 microgrammes/20 microgrammes, comprimé

Plaquette de 21 comprimés, B/1 (CIP : 496 038-1)

Plaquette de 21 comprimés, B/3 (CIP : 496 039-8)

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA, 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé

Plaquette de 21 comprimés, B/1 (CIP : 496 068-8)

Plaquette de 21 comprimés, B/3 (CIP : 496 069-4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

désogestrel 0,15 mg / éthinylestradiol 0,020mg

désogestrel 0,15 mg / éthinylestradiol 0,030mg

Liste I

Code ATC : G03AA09 (PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE)

Date des AMM : 11 octobre 2010 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

désogestrel 0,15 mg / éthinylestradiol 0,020mg

désogestrel 0,15 mg / éthinylestradiol 0,030mg

1.2. Indication thérapeutique

« Contraception orale. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

- Début de contraception orale:

1er comprimé à prendre le 1er jour des règles.

- Relais d'un autre estroprogestatif:

1er comprimé: après un arrêt de 7 jours si la précédente plaquette contenait 21 comprimés (6 jours si elle en contenait 22 et sans intervalle si elle en contenait 28). En cas d'absence d'hémorragie de privation pendant les 6 ou 7 jours qui suivent l'arrêt de la pilule précédente, s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

G	: Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	: Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03A	: Contraceptifs hormonaux à usage systémique
G03AA	: Progestatifs et estrogènes en association fixe
G03AA09	: Désogestrel et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables.

Contraceptifs oraux estroprogestatifs commercialisés :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération (remboursables)¹		
Noréthistérone/éthinyloestradiol	Triphasique (progestatif) : 35 µg	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)¹		
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO, LOVAVULO
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL GE, ZIKIALE
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL, PACILIA
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY GE, AMARANCE, EVANECIA
Norgestrel/éthinyloestradiol	Monophasique : 50 µg	STEDIRIL
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (remboursables)¹		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	DESOBEL 150 µg/20 µg, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/20 µg
	30 µg	VARNOLINE CONTINU, DESOBEL 150 µg/30 µg, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/30 µg
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	EFEZIAL 75 µg/20 µg, CARLIN 75 µg/20 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg ARROW, BIOGARAN, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP,
	30 µg	EFEZIAL 75 µg/30 µg, CARLIN 75 µg/30 µg Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg ARROW, BIOGARAN, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (non remboursables)¹		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	CYCLEANE 20 µg, MERCILON,
	30 µg	CYCLEANE 30 µg, VARNOLINE
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	15 µg	MELODIA, MINESSE, EDENELLE, SYLVIANE Gestodène/éthinyloestradiol 60 µg/15 µg BIOGARAN
	20 µg	MELIANE, FELIXITA 75 µg/20 µg, HARMONET, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg ACTAVIS, EG, TEVA, ZYDUS
	30 µg	MINULET, MONEVA, FELIXITA 75 µg/30 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg, ACTAVIS, EG, TEVA, ZYDUS
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV
	35 µg ; triphasique (progestatif)	TRICILEST, TRIAFEMI
Autres contraceptifs estroprogestatifs (non remboursables)¹		
Chlormadinone acétate /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	30 µg	JASMINE, CONVULINE, DROSPIBEL, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN
	20 µg	JASMINELLE, JASMINELLECONTINU, YAZ, BELANETTE, DROSPIBEL, RIMENDIA, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARANCONTINU
Diénogest/valérate d'estradiol	3mg/2mg/1mg Biphasique (progestatif)	QLAIRA
Nomégestrol acétate/estradiol	1,5mg	ZOELY

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- Autres contraceptifs estroprogestatifs :
 - EVRA, dispositif transdermique (norelgestromine/éthinyloestradiol) (non remboursable)
 - NUVARING, système de diffusion vaginal (étonogestrel/éthinyloestradiol) (non remboursable)
- Contraceptifs uniquement progestatifs

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dispositifs intra-utérins, spermicides.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 microgrammes/20 microgrammes est un générique de MERCILON et DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 microgrammes/30 microgrammes est un générique de VARNOLINE.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le laboratoire.

3.1. Rappel de l'avis du 19 septembre 2012 : réévaluation du SMR des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération (dont MERCILON et VARNOLINE)

Suite à une saisine de la Direction Générale de la Santé en date du 27 décembre 2011, La Commission de la transparence a réévalué le Service Médical Rendu des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération.

Conclusion de l'analyse de la littérature :

Il n'a pas été identifié de données permettant de différencier les contraceptifs de 3^{ème} génération de ceux de 1^{ère} et 2^{ème} génération en matière d'efficacité.

Risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral :

Une étude de cohorte suédoise n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (ajusté sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires) chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des contraceptifs oraux, ni de variation du risque en fonction du type de contraception (génération du progestatif et dose d'estrogène).

Une analyse effectuée sur une cohorte danoise a étudié le risque de premier accident vasculaire cérébral ischémique et de premier infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Le groupe de référence était constitué des femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale ou l'ayant arrêtée. Cette étude a conclu à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus de myocarde sous contraception orale, sans différence significative en fonction de la nature du progestatif. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec la dose d'éthinylestradiol. La tendance n'était pas significative pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Risque thromboembolique veineux :

Concernant le gestodène et le désogestrel, une étude cas-témoins, deux études réalisées à quelques années d'intervalles sur la même cohorte et une revue systématique ont conclu à une augmentation significative du risque thromboembolique sous contraceptif oraux de 3ème génération contenant du gestodène ou du désogestrel par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération contenant du lévonorgestrel. Dans l'étude cas-témoins et les deux analyses de cohorte, le risque n'était pas augmenté pour les contraceptifs oraux de 1ère génération contenant de la noréthistérone par rapport à ceux de 2ème génération contenant du lévonorgestrel.

Pour le gestodène, le risque était compris selon les études entre 1,3 [1,1 ; 1,6] et 2,1 [1,6 ; 2,8] par rapport au lévonorgestrel. Pour le désogestrel, le risque était compris selon les études entre 1,8 [1,5 ; 2,2] et 2,2 [1,7 ; 3] par rapport au lévonorgestrel. Seule une étude cas-témoins n'a pas mis en évidence de différence de risque thromboembolique entre les contraceptifs oraux contenant du gestodène et les contraceptifs oraux de 2ème génération.

Concernant le norgestimate, une étude cas-témoins a conclu à une augmentation du risque thromboembolique, du même ordre que celle observée avec le gestodène et le désogestrel par rapport aux femmes non traitées. Deux études réalisées à quatre ans d'intervalle sur la même cohorte et une revue systématique n'ont pas montré d'augmentation significative du risque thromboembolique sous contraceptif oraux de 3ème génération contenant du norgestimate par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération contenant du lévonorgestrel.

Dans une étude de cohorte, le risque diminuait avec la durée d'utilisation pour le lévonorgestrel et pour le norgestimate. Il ne diminuait pas avec la durée d'utilisation pour le désogestrel ni pour le gestodène.

La Commission de la transparence prend acte du fait que le poids de la preuve du surrisque du norgestimate est moindre que celui du gestodène et du désogestrel. Toutefois elle considère que les données disponibles ne permettent pas actuellement de différencier le norgestimate du gestodène et du désogestrel en termes de surrisque thromboembolique veineux. La Commission de la transparence sera donc à l'avenir attentive à toute nouvelle donnée scientifique concernant plus particulièrement le norgestimate.

En conséquence, chez des femmes utilisant un contraceptif oral de 3ème génération, il n'y a pas lieu de procéder à un changement brutal de ce contraceptif. Ce changement est une décision à prendre à échéance de la prescription en cours (3 à 6 mois), en accord avec le prescripteur.

Tolérance clinique

Acné :

Une revue systématique Cochrane avait pour but d'étudier l'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs dans le traitement de l'acné faciale en comparaison à un placebo ou à d'autres traitements actifs au cours d'études contrôlées randomisées.

Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de lévonorgestrel (100 µg) et d'éthinylestradiol (20 µg) à un placebo a trouvé une amélioration significative de l'acné sous contraceptif oral. Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de norgestimate (triphasique) et d'éthinylestradiol (35 µg) à un placebo, a trouvé une amélioration significative de l'acné sous contraceptif oral.

Il n'a pas été possible d'effectuer d'analyse groupée des études ayant comparé des contraceptifs oraux de 2ème et 3ème générations. D'autre part, les résultats de ces études étaient discordants. Les auteurs ont conclu à une amélioration de l'acné sous contraceptif oral comparé au placebo, sans différence nette d'efficacité entre les différents types de contraceptifs oraux.

Prise de poids :

Une revue systématique Cochrane avait pour but d'étudier une éventuelle association entre l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs et des variations de poids au cours d'études contrôlées randomisées

Il n'a pas été possible d'effectuer d'analyse groupée des études Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un effet important des contraceptifs oraux sur le poids.

Contrôle du cycle et autres symptômes cliniques :

Une revue systématique Cochrane a comparé les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinylestradiol à ceux en contenant une dose supérieure, en termes de saignements et de taux d'interruptions. Bien que les saignements et les interruptions aient été plus fréquents avec les pilules faiblement dosées, les auteurs n'ont pas pu conclure, car la plupart des études comparaient des contraceptifs oraux contenant des progestatifs différents qui pouvaient aussi être à l'origine des différences constatées.

Une revue systématique Cochrane a comparé les contraceptifs oraux mini dosés en estradiol (< 50 µg) et contenant différents progestatifs en termes d'efficacité contraceptive, de taux de continuation, de contrôle du cycle et d'effets indésirables au cours d'études contrôlées randomisées

Il a été observé une différence significative pour le taux d'arrêt pour les contraceptifs oraux monophasiques en faveur des contraceptifs de 3ème génération, cette différence n'était plus significative lorsque n'étaient incluses que les études en double aveugle. Les saignements intermenstruels étaient moins fréquents avec les contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération (1 étude en double aveugle : gestodène versus lévonorgestrel). Il n'a pas été trouvé de différence entre les 2ème et 3ème génération pour le nombre d'interruptions non liées à des troubles du cycle, pour les interruptions liées à des troubles du cycle, pour les autres effets indésirables dans leur ensemble et pour les mastodynies, céphalées, autres, étudiés séparément.

Les auteurs ont conclu que la différence en faveur des contraceptifs oraux contenant du gestodène par rapport au lévonorgestrel concernant les saignements intermenstruels nécessitait confirmation.

Une enquête téléphonique a comparé la fréquence de symptômes cliniques (prise de poids, nausées, mastodynies, aménorrhée, métrorragies, dysménorrhée, ménorragies, jambes lourdes) en fonction du type de contraception orale (dose d'estrogène, nature du progestatif, séquence d'administration).

Cette enquête n'a pas montré de différence entre les contraceptifs de 2ème et de 3ème génération au plan de la tolérance clinique.

Contraceptifs oraux de 3ème génération contenant 15 µg d'éthinylestradiol

En l'absence de données suffisantes concernant leur tolérance, les contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération contenant moins de 20 µg d'éthinylestradiol ne peuvent être distingués des autres contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération.

Place des contraceptifs oraux de 3ème génération dans la stratégie contraceptive

La Commission de la transparence a, depuis 2007, recommandé de ne prescrire les contraceptifs oraux de 3ème génération qu'en deuxième intention. Cependant, la notion de seconde intention a pu être comprise différemment selon les prescripteurs :

- en cas d'éventuelle intolérance avérée après essai d'un contraceptif de 1ère ou 2ème génération,
- en cas d'éventuelle intolérance avérée après plusieurs essais successifs de différents contraceptifs oraux de 1ère ou 2ème génération,

ce qui correspond à une situation de deuxième intention

- en instauration de traitement après que le prescripteur, au vu des antécédents et du contexte particulier de la femme ait décidé de récuser d'emblée un contraceptif oral de 1ère ou 2ème génération,

cette interprétation étant équivalente à une première intention.

Conclusion de la commission de la transparence :

Réévaluation du service médical rendu (SMR) :

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 préventif des grossesses non désirées.

Compte-tenu des données d'efficacité (inchangées par rapport aux précédentes évaluations de la Commission) mais de données de tolérance ayant confirmé et quantifié un surrisque d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération (à base de norgestrel ou de lévonorgestrel associé à l'éthinylestradiol) et de 1ère génération (à base de noréthistérone associé à l'éthinylestradiol), le rapport efficacité/effets indésirables doit être considéré comme faible.

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 nécessairement au remboursement de nouveaux contraceptifs.

Au vu des données disponibles, l'impact que représenterait l'augmentation éventuelle de la couverture contraceptive induite par la prise en charge des contraceptifs oraux de 3ème génération pourrait être contrebalancé par le surcroît d'événements thromboemboliques veineux sous contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 1ère et 2ème générations, chez des femmes en bonne santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les contraceptifs oraux de 3ème génération.

Il existe de nombreuses alternatives à ces contraceptifs

Suite aux précédents avis de la Commission de la transparence, les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3ème génération en deuxième intention.

En 2012, la Commission de la transparence prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème ou de 1ère génération, considère que le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'**insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 préventif des grossesses non désirées.

Compte-tenu des données d'efficacité (inchangées par rapport aux précédentes évaluations de la Commission) mais de données de tolérance ayant confirmé et quantifié un surrisque d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération (à base de norgestrel ou de lévonorgestrel associé à l'éthinylestradiol) et de 1ère génération (à base de noréthistérone associé à l'éthinylestradiol), le rapport efficacité/effets indésirables doit être considéré comme faible.

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 nécessairement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.

Au vu des données disponibles, l'impact que représenterait l'augmentation éventuelle de la couverture contraceptive induite par la prise en charge des contraceptifs oraux de 3ème génération pourrait être contrebalancé par le surcroît d'événements thromboemboliques veineux sous contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 1ère et 2ème générations, chez des femmes en bonne santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les contraceptifs oraux de 3ème génération.

Il existe de nombreuses alternatives à ces contraceptifs.

Suite aux précédents avis de la Commission de la transparence, les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3ème génération en deuxième intention.

En 2012, la Commission de la transparence prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème ou de 1ère génération, considère que le service médical rendu par les spécialités DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 microgrammes/30 microgrammes et DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 microgrammes/20 microgrammes doit être qualifié d'**insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.