



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

Plaquette de 21, B/1 (CIP : 384 792-6)

Plaquette de 21, B/3 (CIP : 384 793-2)

Laboratoires THERAMEX

Lévonorgestrel 0,1 mg / éthinylestradiol 0,02 mg

Liste I

Code ATC (2009) : G03AA07

Date de l'AMM : 31 mars 2008 (procédure décentralisée ; pays membre rapporteur : Allemagne)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévonorgestrel 0,1 mg / Ethinylestradiol 0,02 mg

1.2. Indication

« Contraception orale »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Posologie et mode d'administration

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois).

Le premier comprimé doit être pris le 1^{er} jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique).

La femme doit commencer à prendre Lévonorgestrel/Ethinylestradiol le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif oral précédent

Relais de produits à base de progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant ou du dispositif intra-utérin le jour de son enlèvement ; remplacement du produit injectable lorsque l'injection suivante doit être faite). Toutefois, l'utilisation simultanée d'un moyen de contraception non hormonal (barrière mécanique) pendant les 7 premiers jours de l'administration de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol est recommandée.

Après un avortement /fausse-couche au 1^{er} trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou un avortement /fausse-couche au 2^{ème} trimestre

Il sera recommandé à la femme de commencer entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2^{ème} trimestre. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à prendre les comprimés ou bien elle devra attendre ses premières règles.

Cas d'oubli d'un comprimé

Lévonorgestrel/Ethinylestradiol contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre 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 réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimés.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimé, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si cela n'est pas le cas ou si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est imminent compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non-hormonaux devront être utilisés.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans période sans comprimé. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol 0,1mg/0,02 mg recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimé.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimé par le nombre de jours désiré. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir de métrorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles).»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES
--

2.1. Classement ATC (2009)

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
G03AA07	: Lévonorgestrel et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables.

Contraceptifs estroprogestatifs oraux :

DCI	Dosage en éthinyloestradiol	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération		
Noréthistérone acétate/éthinyloestradiol	Biphasique : 30 et 40 µg (remboursable)	MINIPHASE
Noréthistérone/éthinyloestradiol	Monophasique : 35 µg (non remboursable)	ORHO-NOVUM
	Triphasique (progestatif) : 35 µg (remboursable)	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)		
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL LUDEAL GE
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL DAILY GE
Norgestrel/éthinyloestradiol	Monophasique : 50 µg	STEDIRIL
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (remboursables)		
Désogestrel/éthinyloestradiol	30 µg	VARNOLINE CONTINU
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (non remboursables)		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	CYCLEANE 20 µg, MERCILON, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/ 20 µg
	30 µg	CYCLEANE 30 µg, VARNOLINE Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/ 30 µg
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	15 µg	MELODIA, MINESSE
	20 µg	MELIANE, CARLIN 75 µg/20 µg, EFEZIAL 75 µg/20 µg, FELIXITA 75 µg/20 µg, HARMONET, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, BIOGARAN, EG, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	30 µg	MINULET, MONEVA, CARLIN, EFEZIAL 75 µg/30 µg, FELIXITA 75 µg/30 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, BIOGARAN, EG, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV
	Triphasique (pour le progestatif) : 35 µg	TRICILEST, TRIAFEMI
Autres contraceptifs estroprogestatifs (non remboursables)		
Chlormadinone acétate /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	30 µg	JASMINE
	20 µg	JASMINELLE, JASMINELLE CONTINU, YAZ

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dispositifs intra-utérins, spermicides.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 21 publications dont 5 études d'efficacité/tolérance et 16 études de tolérance clinique et/ou biologique.

- Deux études d'efficacité et 7 études de tolérance ont été prises en compte. Certaines de ces études ont utilisé une spécialité de même composition que LEELOO mais comportant 7 comprimés placebo supplémentaires.
- Les études portant sur des critères intermédiaires (dosages biologiques) ou sur un sous-groupe d'une étude publiée par ailleurs et une étude de tolérance (poids et pression artérielle) de faible effectif avec groupe témoin n'ont pas été prises en compte, soit 3 études d'efficacité et 10 études de tolérance.

Une publication¹ incluant les populations de 2 études d'efficacité non retenues (publications de résultats de sous –groupes) a été ajoutée à l'analyse.

3.1. Efficacité

Les données concernant les études d'efficacité figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : études d'efficacité

Etude	Méthode	Critères de jugement	Résultat
Endrikat <i>et al</i> ²	- Etude ouverte, randomisée*, en 3 groupes parallèles : 1) 20 µg EE/100 µg LNG (n=380 - 4 341 cycles) (âge moyen: 25,3 ans) 2) 20 µg EE/500 µg NET (n=255 - 2 698 cycles) (âge moyen: 25,4 ans) 3) 30 µg EE/150 µg LNG (n=125 - 1 505 cycles) (âge moyen: 26,1 ans) - Femmes de 18-35 ans - Durée du traitement : 13 cycles	- Indice de Pearl	1) 0,9 2) 1,9 3) 0
Archer <i>et al</i> ^{1,†}	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Age moyen : 27,2 ans (17 à 49) - Cycles réguliers de 25 à 31 jours ou post abortum ou post partum - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Fin de l'étude lorsque ≥ 20 000 cycles analysables - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- Indice de Pearl	0,88‡
Hite <i>et al</i> ³	- Etude observationnelle non comparative (n=12 843 - 70 796 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Femmes souhaitant une contraception pour au moins 6 mois - Age moyen : 24,1 ans - Durée du traitement : 6 cycles	- Indice de Pearl	0,44§

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; * : randomisation 3/2/1 ; † : publication non fournie, incluant les populations de deux publications fournies et donc non détaillées^{4,5} ; ‡ : 18 grossesses ; § : 24 grossesses

L'indice de Pearl figurant dans le RCP de cette spécialité est de 0,69.

1 Archer DF, Maheux R *et al*. Efficacy and safety of a low- dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse). North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 39-44.

2 Endrikat J, Hite R *et al*. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. Contraception 2001;64:3-10

3 Hite R C, Bannemerschult R *et al*. Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 100 µg levonorgestrel (Miranova) in Germany. Eur J Contracept Reprod Health Care 1999;4:7-13

4 Carr B R, Delconte A. Using a low-dose contraceptive in women 35 years of age and over: 20 µg estradiol/100 µg levonorgestrel. Contraception 2002;65:397-402

5 Archer D, Maheux R *et al*. A new low-dose monophasic combination oral contraceptive (Alesse) with levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg. Contraception 1997;55:139-44

3.2. Tolérance

Les données concernant la tolérance figurent dans les *tableaux 2 et 3*.

Tableau 2 : Contrôle du cycle

Etude	Méthode	Critères de jugement	Résultat
Endrikat <i>et al</i>	- Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles : 1. 20 µg EE/100 µg LNG (n=380) (âge moyen: 25,3 ans) 2. 20 µg EE/500 µg NET (n=255) (âge moyen: 25,4 ans) 3. 30 µg EE/150 µg LNG (n=125) (âge moyen: 26,1 ans) - Durée du traitement : 13 cycles	- % de femmes ayant au moins un saignement intermenstruel pendant les cycles 2 à 7 - % de cycles sans saignement intermenstruel - % de femmes ayant eu une aménorrhée pendant l'étude	1. 43,9% 2. 72,7% 3. 15,7% 1. 87% 2. 67,6% 3. 95,9% 1. 7,1% 2. 20,6% 3. 0,9%
Archer <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- % de cycles avec saignement intercurrent et/ou spottings - % de cycles avec aménorrhée	23,1% 1,9%
Hite <i>et al</i>	- Etude observationnelle non comparative (n=12 843). - Durée du traitement : 6 cycles	- % de femmes ayant eu - des saignements intercurrents - une aménorrhée - taux de sorties d'essais pour : - saignements intercurrents - métrorragies	1 ^{er} cycle : 30,4% 6 ^{ème} cycle : 6% 1,1% 3,4% 1,8%
DelConte <i>et al</i> ⁶	- Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles : 1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=84 – 274 cycles) (âge moyen: 27±7 ans*) 2. 20 µg EE/1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=89 – 289 cycles) (âge moyen: 28±7 ans*) - Durée du traitement : jusqu'à 4 cycles - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- % de cycles normaux - % de cycles avec saignements intercurrents - % de cycles avec aménorrhée	1. 56,9% 2. 36% 1. 42% 2. 54% 1. 1,1% 2. 10%
Chavez <i>et al</i> ⁷	Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles : 1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=139 – 384 cycles) (âge moyen: 28±7 ans*) 2. 35 µg EE/500 µg , 750 µg, 1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=150 – 400 cycles) (âge moyen: 28±7 ans*) - Durée du traitement : jusqu'à 4 cycles - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- % de cycles normaux - % de cycles avec saignements intercurrents - % de cycles avec aménorrhée Grossesses	1. 60,2% 2. 51,3% 1. 36,2% 2. 45,5% 1. 3,6% 2. 3,2% 1. n=1 2. n=2

EE : éthinyloestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; * : écart-type

6 Del Conte A, Loffer F *et al*. Cycle control with oral contraceptives containing 20 micrograms of ethinyl estradiol. A multicenter, randomized comparison of levonorgestrel/ ethinyl estradiol (100 micrograms/20 micrograms) and norethindrone/ethinylestradiol (1000 micrograms/20 micrograms). *Contraception* 2001; 64:3-10

7 Chavez A, DelConte A. A comparison of cycle control with monophasic levonorgestrel/ethinylestradiol 100 µg/20 µg versus triphasic norethindrone/ethinylestradiol 500-750-1000 µg/35 µg: a multicenter, randomized, open-label study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:75-83

Tableau 2 : Contrôle du cycle (suite)

Reisman <i>et al</i> ⁸	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <p>1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=155 – 453 cycles) (âge moyen: 27 ± 6 ans *)</p> <p>2. 35 µg EE/500 µg , 750 µg, 1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=167 – 506 cycles) (âge moyen: 26 ± 6 ans *)</p> <p>- Durée du traitement : 1 à 4 cycles</p> <p>- Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>-% de cycles normaux</p> <p>- % de cycles avec saignements intercurrents</p> <p>- % de cycles avec aménorrhée</p> <p>Grossesses</p>	<p>1. 60,0%</p> <p>2. 58,5%</p> <p>1. 36,2%</p> <p>2. 38,5%</p> <p>1. 3,8%</p> <p>2. 3,0%</p> <p>1. n=1</p> <p>2. n=2</p>
Winkler <i>et al</i> ⁹	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <p>1. 20 µg EE/100 µg LNG (n=498) (âge moyen: 28 ans ; 18-45)</p> <p>2. 20 µg EE/150 µg DSG (n=500) (âge moyen: 28 ans ; 18-45)</p> <p>- Cycles de 24 à 35 jours</p> <p>- durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>Nombre moyen de jours de saignement / spottings / cycle pendant les cycles 2 à 6</p> <p>- % de cycles avec aménorrhée</p> <p>- irrégularités menstruelles (% de femmes traitées)</p> <p>Arrêts de traitements pour troubles du cycle (saignements ou aménorrhée)</p>	<p>1. 0,63</p> <p>2. 0,48</p> <p>1. 6%</p> <p>2. 4%</p> <p>1. 3,8%</p> <p>2. 1,8%</p> <p>1. n=13</p> <p>2. n=3</p>
Sabatini R <i>et al</i> ¹⁰	<p>Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles :</p> <p>1. 20 µg EE/100 µg LNG (n=94) (âge moyen: 31 ± 6 ans*)</p> <p>2. 15 µg EE/60 µg gestodène (n=92) (âge moyen: 29 ± 6 ans*)</p> <p>3. 15 µg EE/120 µg etonogestrel anneau vaginal (n=94) (âge moyen: 30 ± 6 ans*)</p> <p>- durée du traitement : 12 cycles</p>	<p>- irrégularités menstruelles aux cycles 3, 6 et 12 (% des femmes traitées)</p>	<p>1. 22,5% ; 17% ; 12,7%</p> <p>2. 35,8% ; 23,9% ; 13%</p> <p>3. 9,5% ; 6,3% ; 4,2%</p>

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; DSG : désogestrel ; * écart-type

8 Reisman H, Martin D *et al*. A multicenter randomized comparison of cycle control and laboratory findings with oral contraceptives agents containing 100 µg levonorgestrel with 20 µg ethinylestradiol or triphasic norethindrone with ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:45-52

9 Winkler UH, Ferguson H. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-476

10 Sabatini R, Cagiano R *et al*. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006;74:220-223

Tableau 3 : autres données de tolérance

Etude	Méthode	Evénements indésirables	Résultat
Endrikat <i>et al</i>	<p>- Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG (n=380) 20 µg EE/500 µg NET (n=255) 30 µg EE/150 µg LNG (n=125) <p>- Durée du traitement : 13 cycles</p>	<p>Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées)</p> <p>Taux de sorties d'essai pour événement indésirable</p> <p>Sortie d'essai pour effet indésirable grave (n)</p>	<p>Céphalées</p> <ol style="list-style-type: none"> 18,4% ; 20,4% 16% <p>Mastodynies</p> <ol style="list-style-type: none"> 8,2% 13,7% 8,8% <p>Nausées</p> <ol style="list-style-type: none"> 7,6 8,2 6,4 <p>1. 7%</p> <p>2. 18%</p> <p>3. 4%</p> <p>n=1 – (kyste ovarien opéré- groupe 2)</p>
Archer <i>et al</i>	<p>- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles)</p> <p>- traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo</p> <p>- Durée du traitement : jusqu'à 3 ans</p> <p>- Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>- Arrêts de traitement pour événement indésirables (% des femmes traitées)</p> <p>Evénement indésirable grave</p>	<p>- 17%, dont :</p> <p>2% : céphalées, métrorragies >1% hypertension, migraine, nausée, hypercholestérolémie, prise de poids, dépression, labilité émotionnelle, diminution de la libido, acné, aménorrhée, ménorragies, métrorragies</p> <p>- Infarctus du myocarde</p>
Hite <i>et al</i>	<p>- Etude observationnelle non comparative (n=12 843).</p> <p>- Durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>% de femmes ayant eu au moins 1 effet indésirable</p> <p>Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - saignements intercurrents, métrorragies (cf <i>tableau 2</i>) - céphalées <p>taux de sorties d'essai pour kyste ovarien</p> <p>Effets indésirables graves</p>	<p>12,3%</p> <p>1,3%</p> <p>0,15%</p> <p>1 thrombose veineuse pelvienne</p> <p>1 infarctus de la valve occipitale gauche</p>
DelConte <i>et al</i>	<p>- Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=84 – 274 cycles) 20 µg EE/1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=89 – 289 cycles) <p>- Durée du traitement : jusqu'à 4 cycles</p> <p>- Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>- % de femmes ayant eu au moins 1 événement indésirable</p> <p>- événements indésirables les plus fréquents (dans les 2 groupes)</p> <p>- Sorties d'essai pour événement indésirable</p>	<p>1. 79,8%</p> <p>2. 76,4%</p> <p>Céphalées, dysménorrhée, infection</p> <ol style="list-style-type: none"> n=6 (métrorragie, ménorragie, nausées, nervosité, prise de poids) n=3 (nausées, céphalées, aménorrhée)
Chavez <i>et al</i>	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=139 – 384 cycles) 35 µg EE/500 µg , 750 µg, 1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=150 – 400 cycles) <p>- Durée du traitement : jusqu'à 4 cycles</p> <p>- Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>- % de femmes ayant eu au moins 1 événement indésirable</p> <p>- événements indésirables les plus fréquents</p> <p>% de femmes ayant eu au moins 1 effet indésirable</p> <p>Sorties d'essai pour événement indésirable</p> <p>Effets indésirables graves</p>	<p>1. 79,1%</p> <p>2. 76,7%</p> <p>Céphalées (1 :28,8% ; 2 : 30%)</p> <p>Dysménorrhée (1 :28,8% ; 2 : 30%)</p> <p>Nausées (1 :14,4% ; 2 : 18,7%)</p> <p>mastodynies (1 :7,2% ; 2 : 15,3%)</p> <p>vomissements (1 :2,2% ; 2 : 7,3%)</p> <ol style="list-style-type: none"> 53,2% 61,3% <ol style="list-style-type: none"> 11,5% 12% <ol style="list-style-type: none"> n=1 (cholécystite) n=2 (1 AVC et 1 kyste ovarien)

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; AVC : accident vasculaire cérébral ;

Tableau 3 : autres données de tolérance (suite)

<p>Reisman <i>et al</i></p>	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=155 – 453 cycles) 35 µg EE/500 µg , 750 µg, 1000 µg NET+ 7 cp placebo (n=167 – 506 cycles) <p>- Durée du traitement : 1 à 4 cycles - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>- % de femmes ayant eu au moins 1 événement indésirable</p> <p>Effets indésirables les plus fréquents</p> <p>Sorties d'essai pour événement indésirable</p>	<ol style="list-style-type: none"> 69,7% 70,7% <p>Dysménorrhée (1 et 2 :17%) Nausées (1 :17% ; 2 : 16%) Céphalées (1 :19% ; 2 : 17%)</p> <ol style="list-style-type: none"> 12,3% 5,4% <p>Dont : nausées/vomissements (1 : n=5 ; 2 : n=4) ; céphalées (1 : n=4 ; 2 : n=1) ; saignements intercurrents (1 : n=3 ; 2 : n=1)</p>
<p>Winkler <i>et al</i></p>	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG (n=498) 20 µg EE/150 µg DSG (n=500) <p>- durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>Sorties d'essai pour événement indésirable (sauf troubles du cycle)</p> <p>Effet indésirable le plus fréquent (% de femmes traitées)</p>	<ol style="list-style-type: none"> n=7 n=16 <p>céphalées (1 : 2,4% ; 2 : 4%)</p>
<p>Sabatini R <i>et al</i></p>	<p>Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles* :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG (n=94) (âge moyen: 31 ans ± 6†) 15 µg EE/60 µg gestodène (n=92) (âge moyen: 29 ans ± 6†) 15 µg EE/120 µg etonogestrel - anneau vaginal (n=94) (âge moyen: 30 ans ± 6†) <p>- durée du traitement : 12 cycles</p>	<p>Effets indésirables aux cycles 3, 6 et 12 - recueil systématique (% des femmes traitées)</p> <p>Diminution du désir sexuel au cycle 12 – (% des femmes traitées)</p> <p>Augmentation du désir sexuel au cycle 12</p> <p>Diminution de la satisfaction sexuelle au cycle 12</p> <p>Augmentation de la satisfaction sexuelle au cycle 12</p> <p>Arrêts de traitement</p>	<p>nausées</p> <ol style="list-style-type: none"> 19,1% ; 9,5% ; 7,4% 14,1%, 7,6% ; 5,4% 6,3% ; 4,2% ; 2,1% <p>céphalées</p> <ol style="list-style-type: none"> 15,9% ; 11,7% ; 9,5% 14,1% ; 10,8% ; 9,7% 11,7% ; 9,5% ; 6,3% <p>mastodynies</p> <ol style="list-style-type: none"> 11,7% ; 8,5% ; 6,3% 9,7% ; 7,6% ; 6,5% 7,4% ; 5,3% ; 4,2% <p>Irritabilité</p> <ol style="list-style-type: none"> 15,9% ; 9,5% ; 8,5% 10,8% ; 7,6% ; 4,2% 4,2% ; 2,1% ; 2,1% <p>dépression</p> <ol style="list-style-type: none"> 8,5% ; 7,4% ; 6,3% 8,6% ; 6,5% ; 7,6% 4,2% ; 2,1% ; 1% <p>sécheresse vaginale</p> <ol style="list-style-type: none"> 12,7% ; 9,5% ; 6,3% 30,4% ; 16,3% ; 8,6% 2,1% ; 0 ; 0 <p>1 : 31,9 % ; 2 : 42,4% ; 3 : 8,5%</p> <p>1 : 26,5% ; 2 : 30,4% ; 3 : 75,5%</p> <p>1 : 26,5% ; 2 : 41,3% ; 3 : 12,7%</p> <p>1 : 46,8% ; 2 : 22,8% ; 3 : 77,6%</p> <p>1. 22,3% (n=21) dont troubles du cycle : n=7 ; perte de désir : n=6</p> <p>2. 30,4% (n=28) dont troubles du cycle n=13 ; sécheresse vaginale n=7 ; perte de désir : n=6</p> <p>3. 11,7% (n=11) dont troubles du cycle : n=5 ;</p>

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; DSG : désogestrel ; * : le nombre de patientes est le même aux cycles 3, 6 et 12. La publication ne mentionne pas la façon dont ont éventuellement été prises en compte les sorties d'essai ; † : écart type ;

Tableau 3 : autres données de tolérance (suite)

Coney <i>et al</i> ¹¹	Etudes en double aveugle versus placebo‡ 1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=349) (âge moyen: 26,5 ans ± 7,3†) 2. placebo (n=355) (âge moyen:26,9 ± 7,4†) - durée du traitement : 6 cycles	Variation de poids en fin d'étude §	1. 0,72 ± 2,64† 2. 0,56 ± 2,64†
		% de patientes ayant présenté au moins 1 événement indésirable Evénements indésirables de fréquence similaire dans les 2 groupes¶ Evénements indésirables plus fréquents dans le groupe traité¶ Arrêts de traitement pour événement indésirable	1. 82,0% 2. 76,9% Céphalées, migraine, nausées, vomissements, mastodynies, prise de poids Métrorragies, irrégularités menstruelles, réaction allergique (), ménorragies, urticaire 1. n=19 2. n=20

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; † : écart type ; ‡ : Analyse de la tolérance effectuée sur les résultats groupés de deux études randomisée versus placebo ; § dernière mesure disponible ; || : aucune n'a été considérée comme imputable au traitement ; ¶ : taux non précisés ;

3.3. Conclusion

L'indice de Pearl était de 0,88 et 0,9 dans 2 études cliniques et de 0,44 dans une étude observationnelle. Sa valeur figurant dans le RCP est de 0,69 (IC 95% : 0,30-1,36).

Le pourcentage de cycles avec saignements inter menstruels chez les femmes traitées par LEELOO a été compris dans les études, entre 13% et 42%, ces saignements étant plus fréquents au cours des premiers mois d'utilisation.

Le pourcentage de cycles avec aménorrhée a été compris entre 1,1% et 7,1%. En dehors des troubles du cycle, les événements indésirables les plus fréquents chez les femmes traitées par LEELOO ont été : céphalées (1,3% à 28,8% des patientes), dysménorrhée (17% à 28,8%), mastodynies (7,2% à 11,7%), nausées (7,6% à 19,1%), vomissements (2,2%).

La tolérance clinique de LEELOO dans les études versus comparateur actif, ne paraît pas différente de celle des autres contraceptifs oraux ; toutefois dans deux études cliniques^{2,9} les troubles du cycle ont été plus fréquents avec LEELOO qu'avec un comparateur.

La fréquence des céphalées, migraines, nausées, vomissements, mastodynies et prise de poids a été similaire dans les groupes LEELOO et placebo alors que les troubles du cycle et les réactions allergiques (considérées comme non imputables au traitement) ont été plus fréquents dans le groupe LEELOO.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 7% à 22,3% des patientes selon les études. Dans l'étude contrôlée versus placebo, les pourcentages d'arrêt de traitement ont été similaires dans les groupes LEELOO et placebo. Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement ont été les troubles du cycle et les céphalées.

11 Coney P, Washenik K *et al*. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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 France¹².

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 et que l'impact potentiel de la dose d'estrogène (inférieure pour LEELOO à celle des autres pilules de 2^{ème} génération disponibles) sur les événements thromboemboliques n'est pas documenté, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LEELOO.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité LEELOO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES (décembre 2004)¹³ 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. Le choix de l'estroprogestatif est fonction, de l'âge, de la survenue d'un avortement ou d'un accouchement récent et des antécédents personnels et familiaux.

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. De nouvelles formes d'administration (timbre et anneau vaginal libérant

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

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

des estroprogestatifs) ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent constituer des alternatives¹³.

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), ce qui peut conduire à des adaptations de la prescription en fonction de la tolérance individuelle à la pilule testée¹³.

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique¹³ (niveau de preuve 3¹⁴).

Toutefois il semble exister 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 deuxième génération (contenant du lévonorgestrel). C'est pourquoi la Commission de la Transparence a situé les contraceptifs de troisième génération en traitements de seconde intention¹⁵.

Deux études récentes^{16,17}, ont conclu également à un risque thrombo-embolique associé aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 2^{ème} génération inférieur à celui associé aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 3^{ème} génération et suggèrent que ce risque diminue avec la dose d'estrogène.

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

Après 45 ans, les estroprogestatifs ne sont pas conseillés en raison de l'accroissement des risques vasculaire et métabolique, on conseille donc une contraception mécanique.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin (niveau de preuve 2)¹⁸. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge¹³. A contrario, la littérature met en évidence des effets bénéfiques potentiels de la contraception estroprogestative orale sur la survenue des cancers de l'endomètre (niveau de preuve 2), de l'ovaire (niveau de preuve 2), colorectal (niveau de preuve 2)¹⁹.

Le recul est insuffisant pour ce qui est du risque carcinologique des dispositifs médicaux libérant des estroprogestatifs (timbre et anneau vaginal)¹³ et des estroprogestatifs oraux contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol.

Une étude de cohorte anglaise effectuée entre 1968 et 2004²⁰ a étudié le risque de cancer associé à la prise de contraceptifs oraux. Les contraceptifs estroprogestatifs représentaient 97% des contraceptifs utilisés et les progestatifs seuls, 3% ; 75% des contraceptifs contenaient 50 µg d'éthinyl estradiol, 12% en contenaient plus et 10% en contenaient moins. La plupart des femmes ont utilisé plus d'un type de contraceptif oral estroprogestatif, le plus souvent dans le sens d'une diminution de la dose d'estrogènes. Cette étude suggère que la

14 Grade des recommandations :

- niveau 1 : preuve scientifique établie (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées)
- niveau 2 : présomption scientifique (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte)
- niveau 3 : faible niveau de preuve (études cas-témoins)
- niveau 4 : faible niveau de preuve (études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas)

15 Commission de la transparence – Avis du 10 octobre 2007 – réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération

16 van Hycklama Vlieg A, Helmerhorst FM *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effect of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921

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

18 À titre indicatif, la survenue des cancers du sein varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 138/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque liée à l'utilisation en cours d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 25%. La survenue des cancers du col utérin varie de 0,1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 20/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque de cancer cervical liée à l'utilisation d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 50% après 5 à 9 ans d'utilisation. Pour le cancer du foie, considéré comme exceptionnel (<1/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans), le risque après 5 ans d'utilisation est multiplié par un facteur de l'ordre de 2 relativement aux non-utilisatrices.

19 À titre indicatif, les cancers de l'endomètre sont rares (< 5/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans) et la réduction du risque lié à l'utilisation en cours d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 66 % 5 ans après l'arrêt. La survenue des cancers de l'ovaire varie de 1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 9/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque liée à l'utilisation d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 30 % dans les 5 à 20 ans après l'arrêt. La survenue des cancers colorectaux varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 12/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque est de l'ordre de 15 à 20 %.

20 Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of general Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007, 335: 651

contraception orale ne serait pas associée à un risque global accru de cancer et entraînerait une réduction du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire ; en revanche, chez les utilisatrices au long cours (8 ans et plus), les risques seraient accrus pour les cancers du col de l'utérus et du système nerveux central.

Les principales contre-indications des méthodes contraceptives estroprogestatives sont d'ordre cardio-vasculaire, carcinologique et hépatique.

Bien que la pratique réserve son usage en 2^{ème} intention pour les femmes qui présentent certaines contre-indications (notamment cardio-vasculaires), 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 optimale¹³.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention¹³.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans les indications d'une contraception estroprogestative par voie orale LEELOO est un médicament de première intention.

4.4. **Population cible**

Il y a en France environ 11,4 millions de femmes âgées de 18 à 44 ans²¹. D'après L'Inpes (baromètre santé 2005)²², 76,6% des personnes sexuellement actives âgées de 25 à 44 ans utilisent un moyen de contraception. Les estroprogestatifs représentent la principale méthode utilisée : 57,2%.

Sur ces bases, la population cible de LEELOO serait d'environ 5 millions de femmes.

4.5. **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

21 INSEE projection au 1^{er} janvier 2008

22 http://www.inpes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/baro2005_1R/ouvrage/presentation.asp