



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 décembre 2009

**DESOBEL 150 µg/20 µg, comprimé**  
**Plaquelette de 21, B/1 (CIP : 397 205-7)**  
**Plaquelette de 21, B/3 (CIP : 397 206-3)**  
**DESOBEL 150 µg/30 µg, comprimé**  
**Plaquelette de 21, B/1 (CIP : 397 212-3)**  
**Plaquelette de 21, B/3 (CIP : 397 214-6)**

**LABORATOIRE EFFIK**

Désogestrel 150 µg / éthinylestradiol 20 µg  
Désogestrel 150 µg / éthinylestradiol 30 µg

Liste I

Code ATC (2009) : G03AA09

Date de l'AMM : 07 septembre 2009 (procédure nationale)

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+

Désogestrel 150 µg / éthinylestradiol 20 µg

Désogestrel 150 µg / éthinylestradiol 30 µg

### 1.2. Indication

« 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 (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
G03AA09	: Désogestrel et estrogène

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 2.2.1 Médicaments strictement comparables.

Contraceptifs estroprogestatifs oraux :

DCI	Dosage en éthinyloestradiol	Spécialité
<b>Contraceptifs estroprogestatifs de 1<sup>ère</sup> génération</b>		
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
<b>Contraceptifs estroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> génération (remboursables)</b>		
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
<b>Contraceptifs estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (remboursables)</b>		
Désogestrel/éthinyloestradiol	30 µg	VARNOLINE CONTINU
<b>Contraceptifs estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (non remboursables)</b>		
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

<b>Autres contraceptifs estroprogestatifs (non remboursables)</b>		
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 (étonogestrel/éthinyloestradiol) (non remboursable)
- Contraceptifs uniquement progestatifs

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dispositifs intra-utérins, spermicides.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

### 3.1. Rappel des précédents avis de la Commission concernant MERCILON (dont DESOBEL 150 µg/20 µg est un générique), VARNOLINE (dont DESOBEL 150 µg/30 µg est un générique), et concernant les contraceptifs oraux de 3ème génération

#### 3.1.1 Avis du 10 juillet 2002 concernant MERCILON et du 10 juillet 2002 concernant VARNOLINE

#### Conclusion de l'analyse des données disponibles :

« Efficacité contraceptive :

Il n'y a pas de différence entre les estroprogestatifs de 2ème et de 3ème génération.

Tolérance et effets indésirables :

- Le risque thromboembolique veineux relatif entre les estroprogestatifs de 3ème et de 2ème génération est compris entre 1,5 et 2.
- On ne peut conclure à une différence entre les estroprogestatifs de 3ème et de 2ème génération sur le risque artériel.
- Le dossier ne contient aucune donnée : (i) permettant d'apprécier la tolérance de ce contraceptif en dehors du risque vasculaire, et donc de le situer versus ses alternatives, (ii) permettant d'identifier les femmes qui en tireraient un avantage particulier.

En l'absence de donnée suffisante, les contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol ne peuvent être distingués des autres contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération. »

#### Conclusion de la Commission de la transparence :

SMR important et absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2ème génération ; avis favorable à l'inscription en ville et aux collectivités.

#### La Commission a demandé des informations complémentaires :

« Cet avis sera revu au plus tard dans 24 mois. En effet, en l'état des données, il est très difficile de situer cette spécialité *versus* ses alternatives. Pour cette révision la firme devra fournir des données permettant d'évaluer la tolérance de sa spécialité *versus* un estroprogestatif de 2ème génération. »

Ces informations complémentaires n'ont pas été fournies.

3.1.2 Avis du 10 octobre 2007 : réévaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération. Suite à une saisine du Ministre de la santé et des solidarités, la Commission de la transparence a réévalué les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sur la base d'un « état actuel de la science en vue d'une éventuelle admission au remboursement ».

Cette réévaluation concernait trois associations de principes actifs :

- Ethinylestradiol/désogestrel
- Ethinylestradiol/gestodène
- Ethinylestradiol/norgestimate

#### Conclusion de l'analyse de la littérature :

La Commission avait examiné en 2002 un certain nombre de spécialités et son évaluation était fondée sur les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération effectuée par l'EMA en 2001. Il avait été souligné que la prise de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération était associée à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux. Aucune différence entre les contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération et de 3<sup>ème</sup> génération en termes de risque thromboembolique artériel n'avait été mise en évidence.

Depuis cette réévaluation, on ne dispose d'aucune donnée nouvelle relative à l'efficacité ; seules de nouvelles données de tolérance ont été publiées.

Ces données confirment que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sont associés à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération.

En termes de tolérance artérielle, dans l'étude RATIO, aucune différence entre les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations n'a été observée sur le risque de survenue d'un AVC. Mais une méta-analyse ayant évalué la tolérance cardio-vasculaire à long terme suggère une association entre les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération et une augmentation du risque d'AVC.

Aucune donnée ne permet de différencier les différents progestatifs des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération entre eux.

Les études incluses dans les méta-analyses et l'étude RATIO sont observationnelles. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution compte-tenu des biais potentiels liés à ce type d'étude (biais de sélection, d'indication, de confusion, d'évaluation et/ou de mesure, de mémorisation). Le niveau de preuve des résultats reste par conséquent peu élevé, et les seules conclusions possibles sont de nature exploratoire.

Au terme de l'analyse de l'ensemble des données nouvelles, il n'existe aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant permettant de démontrer pour les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération un meilleur profil de tolérance en termes de survenue d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération. Enfin, il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en comparaison aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération. Ce surcroît avait été précédemment souligné par la Commission. Aucune différence n'est observée entre les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération ; le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux étant augmenté quelque soit le progestatif de 3<sup>ème</sup> génération<sup>1</sup>.

Seule une étude prospective, comparative, de très large échelle permettrait de mettre en évidence des différences pertinentes entre les deux générations de contraceptifs.

---

1 Le norgestimate est un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération peu évalué. Dans une étude, l'Odds Ratio (norgestimate versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux était de 1,1 (IC 95% [0,8 ; 1,6]). Jick S. et al. Risk of non fatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception 2006 566-570

### Conclusion de la Commission de la transparence :

La Commission a conclu à un SMR important et a situé les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en traitement de seconde intention.

La Commission a conclu à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération :

« Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération versus les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération, la Commission de la transparence considère que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération. »

### **3.2. Données de la littérature publiées depuis la réévaluation des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération**

#### 3.2.1 Risque d'infarctus du myocarde :

Une étude de cohorte prospective suédoise<sup>2</sup> avait pour objectif de rechercher une relation entre la survenue d'un infarctus du myocarde, et la prise de contraceptifs oraux.

Cette étude a inclus des femmes âgées de 30 à 49 ans sélectionnées par tirage au sort à partir d'un registre de population. Les inclusions ont eu lieu en 1991-1992. Les informations concernant l'utilisation passée et présente d'une contraception orale ont été recueillies sur questionnaire au moment de leur inclusion.

Le suivi concernant la survenue d'infarctus du myocarde fatals ou non a été effectué à partir de registres nationaux des décès et des hospitalisations. Aucune information n'a été recueillie sur l'utilisation de contraceptifs oraux après inclusion. L'analyse finale a porté sur 48 321 femmes. La durée moyenne de suivi a été de 11 ans.

Pour chaque comparaison, les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale ont constitué le groupe de référence.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (ajusté sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires) chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux, qu'elles les aient arrêtés ou non au moment de leur inclusion : RR = 1 ; IC à 95% : 0,7 – 1,4.

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'augmentation du risque en fonction du type de contraception (génération du progestatif et dose d'estrogène).

#### 3.2.2 Tolérance clinique à la contraception orale

L'étude COCON<sup>3</sup> 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).

Il s'agissait d'une enquête téléphonique réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 2 863 femmes vivant en France, âgées de 18 à 44 ans. et interrogées une fois par an entre 2000 et 2004.

La seule différence significative entre contraceptifs oraux estroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations a concerné la diminution de la fréquence des règles, significativement plus souvent mentionnée par les utilisatrices de pilules de 3<sup>ème</sup> génération (OR 2,3 ; [IC à

2 Margolis K, Adami H-O, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88: 310-316

3 Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Boyer J. Oral contraceptive tolerance – does the type of pill matter ?. *Obstetrics and gynecology* 2007; 109:1277-1285

95% :1,1 – 5,7],  $p=0,01$ ). Toutefois, dans une analyse en sous-groupe chez les femmes utilisant des pilules dosées à 30 µg d'estrogène, les femmes utilisant une pilule contenant du désogestrel ont signalé moins souvent une diminution de la fréquence des règles que les femmes utilisant une pilule contenant du lévonorgestrel (OR 0,2 ; [IC à 95% :0,03 – 0,6],  $p=0,01$ ).

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

Une revue Cochrane<sup>4</sup> avait pour but de comparer les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinyl estradiol à ceux en contenant une dose supérieure, sur le plan de l'efficacité, des saignements, et du taux d'interruptions. Les auteurs ont conclu que les données issues des études randomisées étaient inadéquates pour détecter une éventuelle différence d'efficacité. Un taux plus élevé de problèmes de saignements et d'interruptions a été constaté avec les contraceptifs comportant une faible dose d'estrogènes. Cependant la plupart des études comparaient des pilules contenant des progestatifs différents qui peuvent aussi être à l'origine de différences sur le plan des saignements.

### 3.2.3 Risque thrombo-embolique

Une étude cas-témoins réalisée aux Pays-Bas<sup>5</sup> dans 6 hôpitaux avait pour but d'évaluer le risque thrombo-embolique associé aux contraceptifs oraux estroprogestatifs, en fonction de la dose d'estrogène et du type de progestatif administré. L'étude a duré de mars 1999 à septembre 2004. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde (jambe ou bras) ou d'une embolie pulmonaire. Les femmes incluses avaient entre 18 et 50 ans, 1 524 patientes et 1 760 contrôles. Les odds ratio ont été ajustés sur l'âge et la période d'inclusion.

L'utilisation d'une contraception orale a été associée à une augmentation du risque d'événement thrombo-embolique : pour les contraceptifs contenant du lévonorgestrel l'odds ratio était 3,6 [IC 95% : 2,9-4,6], 5,6 [3,7-8,4] pour ceux contenant du gestodène, 6,3 [2,9-13,7] pour ceux contenant de la drospirénone, 6,8 [5,3-10,0] pour ceux contenant de l'acétate de cyprotérone et 7,3 [5,3-10,0] pour ceux contenant du désogestrel.

Comparativement aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel, une augmentation du risque thrombo-embolique a été associée à ceux contenant du gestodène (OR 1,6 [1-2,4]), du désogestrel (OR 2,0 [1,4-2,8]), de l'acétate de cyprotérone (OR 2,0 [1,3-3,0]). Pour la drospirénone l'odds ratio a été 1,7 [0,7-3,9]).

L'étude de l'influence de la dose d'estrogène a été limitée aux préparations monophasiques contenant du lévonorgestrel, du gestodène ou du désogestrel. Comparativement aux contraceptifs contenant 30 µg d'estrogènes, le risque de thrombose était 0,8 (IC 95% :0,5-1,2) pour ceux contenant 20 µg et 1,9 (1,1-3,4) pour ceux contenant 50 µg

Une étude de cohorte danoise<sup>6</sup> effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thrombo-embolique 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 antécédents 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 d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale

4 Gallo MF, Nanda K, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD003989. DOI:10.1002/14651858.CD003989.pub3.

5 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: b 2921

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

combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif), la dose d'œstrogène (50 µg, 30-40 µg ou 20 µg), le type de progestatif (norœsthistœrone, œlévonorgestrel, norgestimate, œsogestrel, gestodœne, drospirœnone ou cyprotœrone) et la durœe d'utilisation de la contraception orale combinœe pour l'utilisation en cours (< 1 an, 1-4 ans ou > 4 ans). L'analyse a portœ sur 3,4 millions d'annœes-femmes pour l'utilisation en cours. Les rœsultats ont œtœ ajustœs sur l'âgœ, l'annœe calendaire, le niveau d'œducation et la durœe d'utilisation.

L'incidence des œvœnements thrombo-emboliques a œtœ de 3,01/10 000 annœes-femmes chez les non utilisatrices et de 6,29/10 000 annœes-femmes chez les utilisatrices de contraception orale.

Chez les utilisatrices de contraception orale œstroprogestative, le risque thromboembolique diminuait avec la dose d'œstrogœne pour un progestatif donnœ : diminution non significative du risque entre 50 µg et 30-40 µg pour le œlévonorgestrel (17%) et pour la norœsthistœrone (32%) ; diminution significative du risque entre 30-40 µg et 20 µg pour le œsogestrel et le gestodœne (18% ; 7% à 27%).

Relativement aux contraceptifs oraux œstroprogestatifs contenant du œlévonorgestrel et pour une mœme dose d'œstrogœne, le rapport des taux d'incidence d'œvœnements thrombo-emboliques a œtœ significativement plus œlevœ pour les contraceptifs oraux contenant de la drospirœnone (1,64 [IC 95% : 1,27-2,10]), du œsogestrel (1,82 [1,49-2,22]), du gestodœne (1,86 [1,59-2,18]) et de la cyprotœrone (1,88 [1,47-2,42]) ; pour la norœsthistœrone le rapport a œtœ 0,98 [0,71-1,37] et pour le norgestimate 1,19 [0,96-1,47].

Au total, les donnœes rœcentes de la littœrature confirment l'augmentation du risque thrombo-embolique associœ aux contraceptifs oraux de 3<sup>œme</sup> gœnœration par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>œme</sup> gœnœration. En l'absence d'œtude comparative randomisœe, les donnœes de la littœrature publiœes depuis le prœcœdent avis de la Commission de la Transparence n'apportent pas d'œlœments permettant de modifier la conclusion de l'analyse de la littœrature sur la tolœrance des contraceptifs oraux de 3<sup>œme</sup> gœnœration.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service mœdical rendu

- Les spœcialitœs entrent dans le cadre d'un traitement prœventif
- Le rapport efficacitœ/effets indœsirables est important
- Ces spœcialitœs sont des mœdicaments de deuxiœme intention
- Il existe des alternatives thœrapeutiques
- Le service mœdical rendu par ces spœcialitœs est important.

### 4.2. Amœlioration du service mœdical rendu

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischœmique associœ aux contraceptifs oraux de 3<sup>œme</sup> gœnœration, de l'absence d'œtude prospective comparative permettant d'œvaluer le bœnœfice apportœ par les contraceptifs oraux de 3<sup>œme</sup> gœnœration versus les contraceptifs oraux de 2<sup>œme</sup> gœnœration, la Commission de la transparence considœre que les spœcialitœs DESOBEL 150 µg/30 µg et DESOBEL 150 µg/20 µg n'apportent pas d'amœlioration du service mœdical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>œme</sup> gœnœration



### 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)<sup>7</sup> toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs estroprogestatifs 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 est l'une des méthodes de 1<sup>ère</sup> intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, carcinologique, hépatique, etc.). Il s'agit d'une méthode efficace dans son emploi courant et très efficace lorsqu'elle est utilisée de manière optimale. De nouvelles formes d'administration (timbre et anneau vaginal libérant des estroprogestatifs) ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent constituer des alternatives.

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 testée.

Toutes les générations de contraceptifs estroprogestatifs sont associées à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique (niveau de preuve 3)<sup>8</sup>.

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

Après 45 ans, les estroprogestatifs ne sont pas conseillés en raison de l'accroissement des risques vasculaires et métaboliques, 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)<sup>9</sup>. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge.

A contrario, il convient de souligner que cette même littérature met en évidence des effets bénéfiques potentiels de la contraception estroprogestative orale sur la survenue du cancer de l'endomètre (niveau de preuve 2), du cancer de l'ovaire (niveau de preuve 2), du cancer

---

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

8 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)

9 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.

colorectal (niveau de preuve 2)<sup>10</sup>. Le recul est insuffisant pour ce qui est des dispositifs médicaux libérant des estroprogestatifs (timbre et anneau vaginal).

Une étude de cohorte<sup>11</sup> suggère que la 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, 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<sup>ème</sup> 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 optimale.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1<sup>ère</sup> intention.

#### 4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'avis de la commission de la transparence du 10 octobre 2007 a situé les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en traitements de seconde intention. Les données de la littérature publiées depuis, notamment celles confirmant l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux associée aux contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, justifient leur maintien, et donc celui des spécialités DESOBEL 150 µg/30 µg et DESOBEL 150 µg/20 µg, en seconde intention dans la stratégie thérapeutique.

#### 4.4. **Population cible**

Il y a en France environ 10,6 millions de femmes âgées de 20 à 44 ans<sup>12</sup>. D'après L'Inpes (baromètre santé 2005)<sup>13</sup> 76,6% des personnes sexuellement actives âgées de 25 à 44 ans utilisaient un moyen de contraception. La pilule représentait la principale méthode utilisée : 57,2%.

Dans l'étude COCON<sup>3</sup>, un changement de pilule pour survenue d'effets secondaires a été noté dans 10,7% des cas au cours de la période de suivi de 4 ans.

Sur ces bases, la population cible de DESOBEL 150 µg/30 µg et de DESOBEL 150 µg/20 µg serait d'environ 500 000 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 %

---

10 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 %.

11 Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives : cohort data from the Royal College of general Practitioner's oral contraception study. BMJ. Sept 2007

12 INSEE projection au 1<sup>er</sup> janvier 2008

13 [http://www.inpes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/baro2005\\_1R/ouvrage/presentation.asp](http://www.inpes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/baro2005_1R/ouvrage/presentation.asp)