



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 mai 2009

VARNOLINE CONTINU, comprimé pelliculé

Plaquette de 28, B/1 (CIP : 338 538-3)

Plaquette de 28, B/3 (CIP : 338 540-8)

SCHERING-PLOUGH

Désogestrel 0,150 mg / éthinylestradiol 0,030 mg

Liste I

Code ATC (2009) : G03AA09

Date de l'AMM : 28 mars 1995 (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 30 µg

Chaque plaquette contient 21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo.

1.2. Indication

« Contraception orale »

1.3. Posologie et mode d'administration

« ATTENTION : cette plaquette contient 28 comprimés.

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour, au même moment de la journée, pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé blanc les 21 premiers jours, 1 comprimé vert les 7 jours suivants).

- Début de contraception orale :
1^{er} comprimé à prendre le 1^{er} jour des règles.
- Relais d'un autre estroprogestatif :
1^{er} 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 blanc 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 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
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 (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

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. RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION

3.1. Avis du 10 juillet 2002 concernant VARNOLINE et VARNOLINE CONTINU.

Conclusion de l'analyse des données disponibles :

« Efficacité contraceptive :

Il n'y a pas de différence entre les estroprogestatifs de 2^{ème} et de 3^{ème} générations.

Tolérance et effets indésirables :

- Le risque thromboembolique veineux relatif entre les estroprogestatifs de 3^{ème} et de 2^{ème} générations est compris entre 1,5 et 2.
- On ne peut conclure à une différence entre les estroprogestatifs de 3^{ème} et de 2^{ème} 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. »

Conclusion de la Commission de la transparence :

SMR important et absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} 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 2^{ème} génération. »

Ces informations complémentaires n'ont pas été fournies.

3.2. Avis du 10 octobre 2007 : réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} 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^{ème} 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 :

- Ethinyloestradiol/désogestrel
- Ethinyloestradiol/gestodène
- Ethinyloestradiol/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^{ème} génération effectuée par l'EMA en 2001. Il avait été souligné que la prise de contraceptifs oraux de 3^{ème} génération était associée à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux. Aucune différence entre les contraceptifs de 2^{ème} génération et de 3^{ème} 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^{ème} génération sont associés à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

En termes de tolérance artérielle, dans l'étude RATIO, aucune différence entre les contraceptifs oraux de 2^{ème} et 3^{ème} 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^{ème} génération et une augmentation du risque d'AVC.

Aucune donnée ne permet de différencier les différents progestatifs des contraceptifs de 3^{ème} 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^{ème} 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^{ème} génération. Enfin, il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en comparaison aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. Ce surcroît avait été précédemment souligné par la Commission. Aucune différence n'est observée entre les progestatifs de 3^{ème} génération ; le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux étant augmenté quelque soit le progestatif de 3^{ème} génération¹.

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

Conclusion de la Commission de la transparence :

La Commission a conclu à un SMR important et a situé les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en traitement de seconde intention.

La Commission a conclu à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération :

« Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération versus les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération, la Commission de la transparence considère que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération

1 Le norgestimate est un progestatif de 3^{ème} 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

n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. »

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

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

4.1. Données de la littérature publiées depuis la dernière évaluation par la Commission

4.1.1 Risque d'infarctus du myocarde :

Une étude de cohorte prospective suédoise² 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).

4.1.2 Tolérance clinique à la contraception orale

L'étude COCON³ 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^{ème} et 3^{ème} générations a concerné la diminution de la fréquence des règles, significativement plus souvent mentionnée par les utilisatrices de pilules de 3^{ème} génération (OR 2,3 ; IC à 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^{ème} et 3^{ème} génération au plan de la tolérance clinique.

Au total, en l'absence d'études comparative randomisée, les données de la littérature publiées depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence n'apportent pas

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

d'éléments permettant de modifier la conclusion de l'analyse de la littérature sur la tolérance des contraceptifs oraux de 2^{ème} et 3^{ème} générations.

5. DONNEES D'UTILISATION

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2008), VARNOLINE CONTINU (toutes présentations) a fait l'objet de 16 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. 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 France⁴
 - 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 disponibles et compte tenu du fait que les pilules de 3^{ème} génération sont déjà largement utilisées⁵, un impact relativement important en termes de santé publique peut être attribué aux pilules de 3^{ème} génération. Restreint à la seule spécialité VARNOLINE CONTINU, cet impact est faible. Le remboursement par l'assurance maladie de VARNOLINE CONTINU pourrait cependant modifier l'impact de santé publique de cette spécialité en : (i) modifiant la répartition des prescriptions de pilules de 2^{ème} génération vers les pilules de 3^{ème} génération qui induisent un risque thrombo-embolique accru (ii) augmentant éventuellement la prévalence de la contraception. Mais la modification potentielle de la taille de cet impact n'est pas évaluable.
- En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu par l'inscription au remboursement de la spécialité VARNOLINE CONTINU n'est pas évaluable.
- Place dans la stratégie thérapeutique : cette spécialité est un médicament de deuxième intention
 - Il existe des alternatives thérapeutiques
 - Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les

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

5 1/4 des prescriptions de contraceptifs oraux d'après la base de données de l'Evaluation permanente des prescriptions médicales [EPPM] d'IMS, hiver 2008.

contraceptifs oraux de 3^{ème} génération versus les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération, et de l'absence de preuve qu'un schéma de prise « en continu » favorise l'observance et diminue le risque d'oubli, la Commission de la transparence considère que VARNOLINE CONTINU n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

6.3.1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES (décembre 2004)⁶ 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^{ère} 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)⁷.

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)⁸. Ces cancers restent

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

7 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)

8 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.

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 colorectal (niveau de preuve 2)⁹. Le recul est insuffisant pour ce qui est des dispositifs médicaux libérant des estroprogestatifs (timbre et anneau vaginal).

Une étude de cohorte récente¹⁰ 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^{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 optimale.

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

6.3.2 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^{ème} génération en traitements de seconde intention. Aucun élément nouveau, notamment concernant l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, ne justifie de modifier leur place, et donc celle de VARNOLINE CONTINU, dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il n'est pas démontré qu'un schéma de prise « en continu » favorise l'observance et diminue le risque d'oubli¹¹.

6.4. Population cible

Il y a en France environ 10,6 millions de femmes âgées de 20 à 44 ans¹². D'après L'Inpes (baromètre santé 2005)¹³ 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 COCON³, 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 VARNOLINE CONTINU serait d'environ 500 000 femmes.

9 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 %.

10 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

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

12 INSEE projection au 1^{er} janvier 2008

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

6.5. 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.

6.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.5.2 Taux de remboursement : 65 %