

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

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

Plaquette de 21, B/1 (CIP : 34009 384 792 6 3)

Plaquette de 21, B/3 (CIP : 34009 384 793 2 4)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	lévonorgestrel éthinyloestradiol
Code ATC (2013)	G03AA07 (contraceptif oestroprogestatif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception orale »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 31 mars 2008 (procédure décentralisée ; pays membre rapporteur : Allemagne) Rectificatifs : 08/06/2012 : Modification des rubriques : 4.3 ; 4.4 ; 4.5 ; 4.8 et 4.9 du RCP (cf Annexe) 04/03/2013 : Changement d'exploitant de Laboratoire THERAMEX à TEVA SANTE.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 G G03 G03A G03AA G03AA07	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Contraceptifs hormonaux à usage systémique Progestatifs et estrogènes en association fixe Lévonorgestrel et estrogène
----------------	--	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LEELOO 0,1 mg/0,02 mg inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13 avril 2010 par arrêté du 7 avril 2010 (JO du 13 avril 2010).

La Commission de la transparence a émis, en date du 10 février 2010, un avis favorable à l'inscription de la spécialité LEELOO 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 « Contraception orale ». Le Service Médical Rendu attribué à LEELOO pour cette indication était important. LEELOO est une spécialité générique de LAURETTE qui n'a jamais fait l'objet d'une demande de remboursement et n'a jamais été commercialisée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Contraception orale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé la publication¹ d'une étude ouverte randomisée ayant comparé l'efficacité de LEELOO à celle d'un autre contraceptif oral non disponible (0,9 mcg LNG/0,02 mcg EE administré en continu), en termes d'indice de Pearl.

Un total de 323 patientes a été inclus dans le groupe traité par LEELOO. Dans ce groupe, l'indice de PEARL a été de 1,19 IC 95% [0,25 ; 3,48].

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni des données internationales de tolérance (notifications spontanées, études cliniques, données de la littérature) des spécialités à base de lévonorgestrel/éthynylestradiol commercialisées par le laboratoire TEVA, dont LEELOO et d'autres spécialités de composition différente. Ces données, qui concernent la période du 1er octobre 2008 au 31 janvier 2013, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Les risques importants identifiés de LEELOO sont les événements thrombo-emboliques veineux (TEV) et artériels (TEA) et le cancer du sein, effets de classe connus des contraceptifs oraux estroprogestatifs.

■ Une lettre d'information a été envoyée en février 2014 à l'ensemble des professionnels de santé concernant le risque thrombo-embolique associé à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés² (COC). Des documents d'aide complémentaire ont été mis en place par l'ANSM³ pour faciliter la consultation, notamment un document d'aide à la prescription listant les points à vérifier avec les patientes, afin de s'assurer de la pertinence de la prescription du COC. Un document pour les patientes⁴, décrivant les principaux signes et symptômes de TEV et de TEA afin de les y sensibiliser, est également disponible.

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf Annexe) ; elles ont concerné notamment :

- la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » qui a été alignée sur ceux des autres COC afin de mentionner la possibilité d'exacerbation des symptômes d'angioedème en cas d'antécédent d'angioedème héréditaire et la nécessité d'arrêter temporairement l'utilisation des COC en cas d'affection hépatique aiguë ou chronique ;
- la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » ;
- la rubrique 4.8 « Effets indésirables ».

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), le nombre annuel de prescriptions de la spécialité LEELOO est de 1 773 024 dont 95 % pour le conditionnement de 3 plaquettes et 5% pour le conditionnement d'une plaquette. Les prescriptions sont réalisées à 63%

¹Teichmann A et al.D. Continuous, daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. Contraception 2009;80: 504–11

² ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques - Lettre aux professionnels de santé (12/02/2014)

³ ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés - Document d'aide à la prescription (12/02/2014)

⁴ ANSM. Questions – Réponses pilule contraceptive (26/06/2013)

par des médecins généralistes et à 36% par des gynécologues. Environ la moitié des prescriptions (53%) de cette spécialité sont réalisées pour des patientes âgées de 15 à 24 ans, 37 % pour des patients âgées de 25 à 34 ans, et 12% pour des patients âgées de 35 à 44 ans.

04.4 Stratégie contraceptive

Les données acquises de la science sur la contraception oestroprogestative et ses modalités de mise en œuvre ont également été prises en compte^{2,3,5,6,7,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 10 février 2010, la place de LEELOO dans la stratégie contraceptive n'a pas été modifiée. Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, les contraceptifs oraux de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération minidosés (moins de 50 µg d'éthinyl-estradiol) doivent être préférés à ceux de 3^{ème} génération.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 février 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEELOO reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

⁵ HAS. Rapport d'élaboration - Contraception chez l'homme et chez la femme. Avril 2013.

⁶ HAS. Fiche Mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). Juillet 2013.

⁷ CNAM. Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie. Point presse « COC » du 26 juin 2013.

⁸ HAS. Fiche de Bon Usage du Médicament-Contraceptifs oraux estroprogestatifs. Novembre 2012.

⁹ HAS. Réévaluation des contraceptifs oraux de troisième génération. Avis du 19 septembre 2012.

Annexe : Tableau comparatif de l'ancien et du nouveau libellé du RCP de la spécialité LEELOO

RCP du 23/10/2009	Nouveaux libellés (RCP actuel) approuvés à l'issue de la procédure DE/H/0876/001/IB/008 notifiée par l'ANSM le 08/06/2012
4.3. Contre-indications	4.3. Contre-indications
<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • affections hépatiques ou antécédents d'affections hépatiques, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor) ; • tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures ; • tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles ; • saignement vaginal non diagnostiqué ; • aménorrhée non diagnostiquée. 	<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • affections hépatiques ou antécédents d'affections hépatiques sévères, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor) ; • tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures ; • tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles ; • saignement vaginal non diagnostiqué ; • aménorrhée non diagnostiquée.

RCP du 23/10/2009	Nouveaux libellés (RCP actuel) approuvés à l'issue de la procédure DE/H/0876/001/IB/008 notifiée par l'ANSM le 08/06/2012
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<p>(...)</p> <p><u>Affections vasculaires</u></p> <p>Les études épidémiologiques montrent que l'incidence des thromboembolies veineuses (TEV) chez l'utilisatrice de contraceptifs à faible dose d'oestrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est comprise entre 20 et 40 cas pour 100 000 années-femmes mais cette estimation de risque varie en fonction du progestogène.</p> <p>(...)</p> <p>Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des COC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des COC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.</p> <p>La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.</p>	<p>(...)</p> <p><u>Affections vasculaires</u></p> <p>Les études épidémiologiques montrent que l'incidence des thromboembolies veineuses (TEV) chez l'utilisatrice de contraceptifs à faible dose d'oestrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est comprise entre 20 et 40 cas pour 100 000 années-femmes mais cette estimation de risque varie en fonction du progestatif.</p> <p>(...)</p> <p>Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des COC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des COC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.</p> <p>Chez les femmes ayant un angioedème héréditaire les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème.</p> <p>Les affections hépatiques aiguës ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique.</p> <p>La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.</p>

RCP du 23/10/2009	Nouveaux libellés (RCP actuel) approuvés à l'issue de la procédure DE/H/0876/001/IB/008 notifiée par l'ANSM le 08/06/2012
<p>(...)</p> <p><u>Analyses biologiques</u></p> <p>L'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines porteuses (par exemple, SHBG, lipoprotéines), les paramètres du métabolisme glucidique, de la coagulation et de la fibrinolyse. La nature et l'ampleur de ces modifications dépendent partiellement de la dose d'hormone utilisée.</p>	<p>(...)</p> <p><u>Analyses biologiques</u></p> <p>L'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines porteuses (par exemple, la corticostéroïd binding globulin (SCBG), les lipoprotéines), les paramètres du métabolisme glucidique, de la coagulation et de la fibrinolyse. La nature et l'ampleur de ces modifications dépendent partiellement de la dose d'hormone utilisée.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>
<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • en induisant une glucuronidation hépatique, avec pour conséquence une diminution des concentrations sériques d'autres substances, telles que, par exemple, le clofibrate, le paracétamol, la morphine, le lorazépam (ainsi que d'autres benzodiazépines) et la lamotrigine. <p>Les besoins en insuline ou antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison de l'effet sur la tolérance au glucose.</p> <p>Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec LEELOO dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.</p>	<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • en induisant une glucuronidation hépatique, avec pour conséquence une diminution des concentrations sériques d'autres substances, telles que, par exemple, le clofibrate, le paracétamol, la morphine, le lorazépam (ainsi que d'autres benzodiazépines) et la lamotrigine. <p>La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique en cas d'administration concomitante avec les COC.</p> <p>Les besoins en insuline ou antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison de l'effet sur la tolérance au glucose.</p> <p>Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec LEELOO dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.</p>

RCP du 23/10/2009	Nouveaux libellés (RCP actuel) approuvés à l'issue de la procédure DE/H/0876/001/IB/008 notifiée par l'ANSM le 08/06/2012
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • exacerbation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) 	<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • exacerbation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) <p>La fréquence des cancers du sein diagnostiqués est légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC n'est pas établie. Pour plus d'informations se reporter aux sections 4.3 et 4.4.</p> <p>Chez les femmes ayant un angiooedème héréditaire les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de celui-ci</p>
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage
<p>Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l'adulte et l'enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, fatigue, et, chez les femmes et jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.</p>	<p>Il n'a été rapporté aucun effet grave lié à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l'adulte et l'enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, fatigue, et, chez les femmes et jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.</p>