



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 34009 391 023 4 4)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 34009 391 080 8 7)

Laboratoire MAJORELLE

DCI	éthinyloestradiol lévonorgestrel
Code ATC (2013)	G03AA07 (progestatifs et estrogènes en association fixe)
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	08/06/2010 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	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 éthinylestradiol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 21/10/2010 (JO du 05/11/2010).

LOVAVULO est un générique de la spécialité LAURETTE qui n'est plus commercialisée.

Dans son avis d'inscription du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de LOVAVULO était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception orale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► 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 combinés¹ (COC). Des documents d'aide complémentaire ont été mis en place par l'ANSM² 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 destiné aux patientes³, décrivant les principaux signes et symptômes d'événements thrombo-emboliques veineux et artériels afin de les y sensibiliser, est également disponible.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant la rubrique « effets indésirables » (cf annexe). Parmi les effets indésirables de fréquence indéterminée ont été ajoutés : maladie de crohn, pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante).

► 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 Hiver 2014), LOVAVULO a fait l'objet de 119 584 prescriptions.

LOVAVULO a été majoritairement prescrit dans les prises en charge d'une contraception, sans précision (62% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception oestroprogestative et ses modalités de mise en œuvre ont également été prises en compte^{4,5,6,7,8,9,10}).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place de LOVAVULO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ 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)

² ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés - Document d'aide à la prescription (12/02/2014)

³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Vous et vos contraceptifs oestroprogestatifs. Saint-Denis: ANSM; 2014.

[ansm.sante.fr/content/download/57575/739471/version/2/file/COC_Vous-et-vos-contraceptifs_Janvier2014 - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014_01/ANSM_COC_Vous-et-vos-contraceptifs_Janvier2014.pdf)

⁴ HAS - Document de synthèse - Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles - Mars 2013 - Mise à jour janvier 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf

⁵ HAS. Fiche Mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG).- Juillet 2013 – mise à jour janvier 2015.

⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 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. Saint-Denis: ANSM; 2013.

ansm.sante.fr/content/download/50079/647303/version/1/file/Dossier+de+Presse+COC+CNAM+26062013_1.pdf

⁷ Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux 3^e génération. Réévaluation. Avis de la commission de la transparence. Annexe. HAS; 2012.

www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf

⁸ HAS. Fiche de Bon Usage du Médicament-Contraceptifs oraux estroprogestatifs. Novembre 2012 : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération. Bon usage du médicament.

www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptifs_oraux_3_g_fiche_bum.pdf

⁹ HAS. Fiche Mémo. Contraception chez l'adolescente. Juillet 2013 Mise à jour Janvier 2015

¹⁰ HAS. Fiche Mémo. Contraception chez la femme après une interruption volontaire de grossesse (IVG). Juillet 2013. Mise à jour Janvier 2015

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 8 septembre 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOVAVULO 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 selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

RCP du 08/06/2010						RCP du 28/11/2014							
4.8. Effets indésirables						4.8. Effets indésirables							
En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC <u>voir rubrique 4.4.</u>						En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC <u>voir rubrique 4.4.</u>							
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de LOVAVULO.						Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de LOVAVULO.							
Les fréquences sont définies de la façon suivante :						Les fréquences sont définies de la façon suivante :							
Très fréquents ($\geq 1/10$)						Très fréquents ($\geq 1/10$)							
Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)						Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)							
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)						Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)							
Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)						Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)							
Très rares ($< 1/10\ 000$),						Très rares ($< 1/10\ 000$),							
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)						Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)							
Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation de LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spotting et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :						Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation de LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spotting et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :							
Systèmes		Fréquence des réactions indésirables				Fréquence indéterminée	Systèmes		Fréquence des réactions indésirables				Fréquence indéterminée
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquent		Peu fréquent	Rare	Très rare				
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale					Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale						
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire Angio-œdème, réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique	Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire Angio-œdème, réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose			Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose				
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la					Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la						

	dépression, modifications de la libido										
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham						Exacerbation d'une chorée de Sydenham
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)			Intolérance aux lentilles de contact			Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Diarrhées, crampes abdominales, flatulence			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et colite ulcéreuse)			Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence		Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique						Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme, alopecie	Erythème noueux,	érythème multiforme				Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme, alopecie	Erythème noueux,	érythème multiforme

Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique				Aggravation de varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)	

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique 4.4

- accidents thromboemboliques veineux,

Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique				Aggravation de varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)	

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique 4.4

- accidents thromboemboliques veineux,

<ul style="list-style-type: none"> • accidents thromboemboliques artériels, • hypertension, • tumeurs hépatiques, • apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaines : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique. • chloasma • perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique • survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire. <p>La fréquence du diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez la femme de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information <u>se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • accidents thromboemboliques artériels, • hypertension, • tumeurs hépatiques, • apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaines : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique. • chloasma • perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique • survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire. <p>La fréquence du diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez la femme de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information <u>se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.</u></p> <p><u>Déclarations des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de pharmacovigilance- Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>LABORATOIRES CODEPHARMA 80-82 rue Gallieni 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>LABORATOIRES MAJORELLE 12, Rue de Berri 75008 PARIS</p>