



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

03 mai 2017

levonorgestrel

LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 µg, comprimé

B/1 (CIP: 34009 373 075 6 7)

Laboratoire BIOGARAN

Code ATC	G03AD01 (levonorgestrel)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 10 mars 2006 (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Royaume-Uni) Rectificatif le 12/04/2016 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale	
Classification ATC	2017 G G03 G03A G03AD G03AD01	Système génito urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Contraceptifs hormonaux à usage systémique Contraception d'urgence Levonogestrel

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 mars 2012, la Commission a considéré que le SMR de LEVONORGESTREL BIOGARAN restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2011 au 23 décembre 2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » (cf. annexe).

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), LEVONORGESTREL BIOGARAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception d'urgence et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mars 2012, la place de LEVONORGESTREL BIOGARAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 28 mars 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (NORLEVO 1,5 mg, ELLAONE 30 mg et DIU au cuivre).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEVONORGESTREL BIOGARAN reste important 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 %**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif de la version en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription et la version actuelle de l'AMM
Lévonorgestrel Biogaran 1500 µg

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans le tableau ci-dessous

Section	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription (mars 2012)	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur	Date des rectificatifs
4.2	<p>Voie orale. Le comprimé doit être pris le plus tôt possible, de préférence dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé et dans les 72 heures au plus tard après le rapport (voir rubrique 5.1). En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, il est recommandé de reprendre immédiatement un comprimé. LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 peut être pris à n'importe quelle période du cycle menstruel sauf en cas de retard des règles.</p> <p>Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, diaphragme ou cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière. Enfants: LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas recommandé chez l'enfant. Les données concernant les femmes de moins de 16 ans sont très limitées.</p>	<p>Posologie. Le comprimé doit être pris le plus tôt possible, de préférence dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé et dans les 72 heures au plus tard après le rapport (voir rubrique 5.1). En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, il est recommandé de reprendre immédiatement un comprimé. LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 peut être pris à n'importe quelle période du cycle menstruel sauf en cas de retard des règles.</p> <p>Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, diaphragme, spermicide ou cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière. Population pédiatrique LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas recommandé chez l'enfant. Les données concernant les femmes de moins de 16 ans sont très limitées.</p> <p>Mode d'administration : Administration orale.</p>	Rectificatif du 12/04/2016
4.4	<p>La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière. La contraception d'urgence ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas. Si la date du rapport sexuel non protégé est incertaine ou si le rapport sexuel non protégé a eu lieu il y a plus de 72 heures au cours du même cycle menstruel, une conception peut avoir eu lieu. Le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 après un deuxième rapport non protégé peut alors être inefficace</p>	<p>La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière. La contraception d'urgence ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas. Si la date du rapport sexuel non protégé est incertaine ou si le rapport sexuel non protégé a eu lieu il y a plus de 72 heures au cours du même cycle menstruel, une conception peut avoir eu lieu. Le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 après un deuxième rapport non protégé peut alors être inefficace</p>	Rectificatif du 12/04/2016

Section	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription (mars 2012)	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur	Date des rectificatifs
	<p>pour éviter une grossesse. En cas de retard des règles de plus de 5 jours ou de saignements anormaux à la date prévue des règles ou si une grossesse est suspectée pour d'autres raisons, il convient d'éliminer l'éventualité d'une grossesse. En cas de survenue d'une grossesse après le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Il est probable que le risque absolu de grossesse ectopique soit faible car LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique pourra continuer à se développer, même si des saignements utérins sont apparus. En conséquence, LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine). LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévères, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500. LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 contient du lactose monohydraté. Les patientes ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance en galactose, un déficit de lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose, ne devraient pas prendre ce médicament. Après la prise de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, les règles sont habituellement normales et surviennent en général à la date prévue. Il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. On conseillera aux femmes de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une méthode de contraception régulière. Si, après utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, aucune hémorragie de privation ne survient lors de l'intervalle libre suivant la prise d'une contraception hormonale régulière, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse. Il</p>	<p>pour éviter une grossesse. En cas de retard des règles de plus de 5 jours ou de saignements anormaux à la date prévue des règles ou si une grossesse est suspectée pour d'autres raisons, il convient d'éliminer l'éventualité d'une grossesse. En cas de survenue d'une grossesse après le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Il est probable que le risque absolu de grossesse ectopique soit faible car LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique pourra continuer à se développer, même si des saignements utérins sont apparus. En conséquence, LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine). LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévères, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500. LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 contient du lactose monohydraté. Les patientes ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance en galactose, un déficit de lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose, ne devraient pas prendre ce médicament. Après la prise de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, les règles sont habituellement normales et surviennent en général à la date prévue. Il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. On conseillera aux femmes de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une méthode de contraception régulière. Si, après utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500, aucune hémorragie de privation ne survient lors de l'intervalle libre suivant la prise d'une contraception hormonale régulière, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse. Il</p>	

Section	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription (mars 2012)	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur	Date des rectificatifs
	<p>n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 au cours d'un même cycle menstruel en raison de la possibilité des troubles du cycle.</p> <p>LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas aussi efficace que les méthodes contraceptives régulières conventionnelles et ne doit être considéré que comme une mesure d'urgence. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence d'utiliser une méthode contraceptive à long terme. L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmises.</p>	<p>n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 au cours d'un même cycle menstruel en raison de la possibilité des troubles du cycle.</p> <p>Des données limitées et non concluantes suggèrent que le LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 ait une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quel que soit le poids corporel ou l'IMC de la femme.</p> <p>LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 n'est pas aussi efficace que les méthodes contraceptives régulières conventionnelles et ne doit être considéré que comme une mesure d'urgence. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence d'utiliser une méthode contraceptive à long terme. L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmises.</p>	
5.1	<p>PROGESTATIFS, Code ATC: G03AC03.</p> <p>Le mode d'action exact de LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 est inconnu.</p> <p>A la dose recommandée, le lévonorgestrel semble agir principalement en inhibant l'ovulation et la fécondation si le rapport sexuel a eu lieu pendant la phase préovulatoire, période où le risque de fécondation est le plus élevé.</p> <p>Il pourrait également induire des modifications de l'endomètre qui empêchent l'implantation.</p> <p>LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé.</p> <p><u>Efficacité</u></p> <p>Les résultats d'une étude clinique récente (Lancet 2002;</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, contraceptifs d'urgence. Code ATC : G03AD01 <u>Mécanisme d'action</u></p> <p>A la dose recommandée, LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 semble agir principalement en inhibant l'ovulation et la fécondation si le rapport sexuel a eu lieu pendant la phase préovulatoire, période où le risque de fécondation est le plus élevé.</p> <p>LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé.</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>Les résultats d'une étude clinique randomisée, en double</p>	Rectificatif du 12/04/2016

Section	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription (mars 2012)	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur	Date des rectificatifs
	<p>360: 1803-1810) ont montré qu'une dose unique de 1500 microgrammes de lévonorgestrel (prise dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé) prévient 84 % des grossesses (comparé à 79 % pour deux comprimés de 750 microgrammes pris à 12 heures d'intervalle).</p>	<p>aveugle, réalisée en 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ont montré qu'une dose unique de 1500 microgrammes de lévonorgestrel (prise dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé) prévient 84 % des grossesses (comparé à 79 % pour deux comprimés de 750 microgrammes pris à 12 heures d'intervalle).</p> <p>Une autre étude réalisée en 1997 (Lancet 1998; 352: 428–33) a indiqué que deux doses de 750 microgrammes prises à 12 heures d'intervalle préviennent 85 % des grossesses. Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 1), tandis que dans les deux autres études (Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 2). Les deux méta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par ex. hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés.</p>	

Section	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription (mars 2012)	Résumé des caractéristiques du produit en vigueur	Date des rectificatifs																																																		
	<p>Avec la dose recommandée, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.</p>	<p>Tableau 1 : Meta-analyse de trois études OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002 ; Dada et al., 2010)</p> <table><tr><th>IMC (kg/m2)</th><th>Insuffisance pondérale 0 – 18,5</th><th>Normal 18,5 – 25</th><th>Surcharge pondérale 25 – 30</th><th>Obèse ≥ 30</th></tr><tr><td>N total</td><td>600</td><td>3952</td><td>1051</td><td>256</td></tr><tr><td>N de grossesses</td><td>11</td><td>39</td><td>6</td><td>3</td></tr><tr><td>Taux de grossesses</td><td>1,83%</td><td>0,99%</td><td>0,57%</td><td>1,17%</td></tr><tr><td>Intervalle de confiance</td><td>0,92 – 3,26</td><td>0,70 – 1,35</td><td>0,21 – 1,24</td><td>0,24 – 3,39</td></tr></table> <p>Tableau 2 : Meta-analyse des études de Creinin et al., 2006 et de Glasier et al., 2010</p> <table><tr><th>IMC (kg/m2)</th><th>Insuffisance pondérale 0 – 18,5</th><th>Normal 18,5 – 25</th><th>Surcharge pondérale 25 – 30</th><th>Obèse ≥ 30</th></tr><tr><td>N total</td><td>64</td><td>933</td><td>339</td><td>212</td></tr><tr><td>N de grossesses</td><td>1</td><td>9</td><td>8</td><td>11</td></tr><tr><td>Taux de grossesses</td><td>1,56%</td><td>0,96%</td><td>2,36%</td><td>5,19%</td></tr><tr><td>Intervalle de confiance</td><td>0,04 – 8,40</td><td>0,44 – 1,82</td><td>1,02 – 4,60</td><td>2,62 – 9,09</td></tr></table> <p>Aux doses utilisées, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.</p>	IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30	N total	600	3952	1051	256	N de grossesses	11	39	6	3	Taux de grossesses	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%	Intervalle de confiance	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39	IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30	N total	64	933	339	212	N de grossesses	1	9	8	11	Taux de grossesses	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%	Intervalle de confiance	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09	
IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30																																																	
N total	600	3952	1051	256																																																	
N de grossesses	11	39	6	3																																																	
Taux de grossesses	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%																																																	
Intervalle de confiance	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39																																																	
IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30																																																	
N total	64	933	339	212																																																	
N de grossesses	1	9	8	11																																																	
Taux de grossesses	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%																																																	
Intervalle de confiance	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09																																																	