



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Lévonorgestrel

MICROVAL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 322 006 7 2)

B/3 plaquettes de 28 comprimés (CIP : 34009 322 007 3 3)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	G03AC03 (contraceptif hormonal progestatif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Contraception orale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 mars 1978 (Procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AC progestatifs G03AC03 lévonorgestrel

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 31/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 mars 2014, la Commission a considéré que le SMR de MICROVAL restait important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

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 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 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Aucune modification notable du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée (cf annexe).

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

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions des spécialités MICROVAL est estimé à 186 307.

MICROVAL a été majoritairement prescrit dans la surveillance de contraceptifs/prise en charge d'une contraception (72% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les modalités de prise en charge de la contraception ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 mars 2014, la place de MICROVAL dans la stratégie contraceptive 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 5 mars 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

- ▶ Intérêt de santé publique :

L'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : MICROVAL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la contraception.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par MICROVAL 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 en vigueur lors de la réévaluation : 29 mars 2013	Dernier RCP en vigueur : 12 mai 2017
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Lévonorgestrel micronisé 0,030 mg</p> <p style="text-align: center;">..... Pour un comprimé enrobé.</p> <p>Excipients: lactose, saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Lévonorgestrel micronisé 0,030 mg</p> <p style="text-align: center;">..... Pour un comprimé enrobé.</p> <p>Excipients à effet notoire: lactose, saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hépatite et antécédents récents d'hépatite. Insuffisance hépatique. Cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein. Cancer de l'endomètre. Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants de MICROVAL. Association avec millepertuis (voir rubrique 4.5). Adénome ou carcinome hépatique. Hémorragies génitales non diagnostiquées. Accidents thrombo-emboliques veineux évolutifs.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hépatite et antécédents récents d'hépatite. Insuffisance hépatique. Cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein. Cancer de l'endomètre. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Association avec millepertuis (voir rubrique 4.5). Adénome ou carcinome hépatique. Hémorragies génitales non diagnostiquées. Accidents thrombo-emboliques veineux évolutifs.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Millepertuis (voie orale) (inducteur enzymatique) Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine), la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine, antirétroviraux (efavirenz, névirapine, nelfinavir, ritonavir, lopinavir).</p> <p>Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <p>+ Nelfinavir</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Millepertuis (voie orale) (inducteur enzymatique) Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine, antirétroviraux (efavirenz, névirapine, nelfinavir, ritonavir, lopinavir), la dabrafénib, l'enzalutamide, l'eslicarbazépine.</p> <p>Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <p>+ Nelfinavir</p>

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.
Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Oxcarbazépine

~~Diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine.~~

~~Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.~~

+ Ritonavir

~~Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.~~

~~Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.~~

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité ~~du contraceptif hormonal~~ par augmentation de son métabolisme hépatique.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité ~~du contraceptif hormonal~~ contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Aprépitant

Diminution des concentrations du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Bocéprévir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du

	<p>métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.</p>
<p>4.8. Effets indésirables Système génito-urinaire: aménorrhée, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spotting, modification du flux menstruel, douleur, tension et gonflement des seins, grossesse extra-utérine, retard de l'atrésie folliculaire (kyste ovarien). Métabolisme: troubles du métabolisme glucidique, modification de l'appétit (augmentation ou diminution). Système nerveux central et psychiatrie: modification de l'humeur, dépression, diminution de la libido, maux de tête parfois sévères, vertiges, nervosité. Système vasculaire: cas isolés d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels. Système gastro-intestinal: douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. Peau et tissus: acné, alopécie, hirsutisme, chloasma/mélasme (pouvant persister), rash et urticaire.</p>	<p>4.8. Effets indésirables Système génito-urinaire: aménorrhée, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spotting, modification du flux menstruel, douleur, tension et gonflement des seins, grossesse extra-utérine, retard de l'atrésie folliculaire (kyste ovarien). Métabolisme: troubles du métabolisme glucidique, modification de l'appétit (augmentation ou diminution). Système nerveux central et psychiatrie: modification de l'humeur, dépression, diminution de la libido, maux de tête parfois sévères, vertiges, nervosité. Système vasculaire: cas isolés d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels. Système gastro-intestinal: douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. Peau et tissus: acné, alopécie, hirsutisme, chloasma/mélasme (pouvant persister), rash et urticaire. Déclaration des effets indésirables suspectés 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>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Boîte de 1 ou 3 plaquette(s).</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Boîte de 1 ou 3 plaquette(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>