

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

étonogestrel

NEXPLANON 68 mg,

implant pour usage sous-cutané

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025

- Contraception
- Femme adulte / adolescente
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans « Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans¹. »****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Le choix d'une contraception dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

L'implant sous-cutané NEXPLANON (étonogestrel), méthode contraceptive de longue durée d'action efficace pendant 3 ans, est une option contraceptive de première intention, en alternative aux autres options disponibles.

Le risque de troubles menstruels (aménorrhée, spotting) pouvant être à l'origine d'un retrait prématuré du dispositif, ainsi que le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique sont à prendre en compte.

Par ailleurs, compte tenu du risque de méningiome identifié avec le désogestrel, dont l'étonogestrel est le métabolite actif, l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique il est probable que le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON. De ce fait des recommandations de prescription et de suivi visant à minimiser le risque de survenue de méningiome s'appliquent à toute utilisation de NEXPLANON (étonogestrel).

Conformément aux recommandations de l'ANSM, après l'âge de 45 ans, la pertinence du maintien d'une contraception par l'étonogestrel doit être réévaluée et il faut éviter de prescrire des associations oestro-progestatives en relais, au regard du risque de thrombo-embolie veineuse ou artérielle associé.

¹ Les essais cliniques du dossier d'AMM ont été réalisés chez des femmes de 18 à 40 ans, ce qui a permis de déterminer le rapport bénéfice/risque dans cette tranche d'âge, en contraception. Selon l'ANSM, cette mention réglementaire ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation de NEXPLANON (étonogestrel) chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans ou les femmes âgées de plus de 40 ans.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'efficacité bien établie de la contraception avec l'implant sous-cutané à base du progestatif étonogestrel, qui est le métabolite actif du désogestrel, – que l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique, le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON, l'étonogestrel étant le métabolite actif du désogestrel, – du profil de tolérance du désogestrel avec un sur-risque identifié de méningiome dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée de la contraception orale à base de désogestrel (OR = 1,25 [1,10-1,42], et de l'augmentation du risque avec la durée du traitement et avec l'âge de la femme, le risque étant accru à partir de l'âge de 45 ans, – de l'amplitude du risque de méningiome associé au désogestrel 75 µg très inférieure à celle retrouvée lors de l'étude de l'utilisation prolongée d'autres progestatifs utilisés à fortes doses comme les acétates de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, la médrogestone et la promégestone, <p>la Commission considère que NEXPLANON 68 mg (étonogestrel), implant pour usage sous-cutané, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique contraceptive actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).</p>
Population cible	La population rejointe de NEXPLANON (étonogestrel) est actuellement estimée à 650 000 femmes, cependant nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser davantage la population cible de NEXPLANON (étonogestrel) au regard des alternatives disponibles.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	<p>La Commission rappelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'importance de la bonne information des femmes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome concernant les mesures à prendre pour l'éviter, leur détection et leur prise en charge, – la nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'étonogestrel en respectant les recommandations de l'ANSM concernant la recherche de méningiome avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement, – la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la prévention des grossesses	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Suivi national de pharmacovigilance	13
3.3.2 Risque de méningiome	13
3.3.3 Données du RCP	15
3.3.4 Données du PSUR	16
3.3.5 Plan de gestion des risques	16
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
3.4.1 Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE	16
3.4.2 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	<p>Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence suite à l'identification par l'ANSM d'un risque de méningiome avec le désogestrel². L'étonogestrel étant le métabolite actif du désogestrel, l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique, le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON² (cf. paragraphe 3.3).</p> <p>La Commission a précédemment réévalué l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans un avis du 7 octobre 2020³, l'acétate de chlormadinone (CHLORMADINONE VIATRIS) dans un avis du 12 juillet 2023⁴, l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) dans un avis du 12 juillet 2023⁵, la médrogestone (COLPRONE) dans un avis du 15 janvier 2025⁶, en raison du risque de méningiome identifié avec ces progestatifs.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	Etonogestrel (G03AC08) NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané – plaquette(s) thermoformée(s) PETG (polyéthylène téréphtalate glycol) de 1 implant avec applicateur acrylonitrile butadiène styrène avec aiguille acier inoxydable (CIP : 34009 351 544 3 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ORGANON FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 25/05/1999 Suivi national de pharmacovigilance Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	1 implant, qui peut être laissé en place pendant 3 ans. Un seul implant est inséré en sous-cutané. Il est fortement recommandé que NEXPLANON (étonogestrel) soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant été formés à l'utilisation de l'applicateur de NEXPLANON (étonogestrel) et aux techniques d'insertion et de retrait de

² ANSM. Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations. Publié le 20/03/2025 – Mis à jour le 10/04/2025

³ Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

⁴ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriose. Insuffisant : autres indications.

⁵ SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

⁶ SMR important dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, endométriose. Insuffisant : autres indications.

	l'implant NEXPLANON (étonogestrel) et le cas échéant, qu'une supervision soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un progestatif, contraceptif hormonal à usage systémique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, NEXPLANON (étonogestrel) est pris en charge dans une indication superposable en Espagne, au Royaume Uni, dans une indication restreinte : en Belgique (uniquement pour les femmes de moins de 25 ans) en Allemagne (uniquement pour les femmes de moins de 23 ans), aux Pays Bas (uniquement pour les femmes de moins de 21 ans), n'est pas pris en charge en Italie. – Aux Etats-Unis, NEXPLANON (étonogestrel) a l'AMM dans une indication superposable.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué NEXPLANON (étonogestrel) dans l'indication de l'AMM et lui a octroyé un SMR important (Avis d'inscription du 06/10/1999, de renouvellement d'inscription du 06/07/2005 ⁷ , du 28/04/2010 ⁷ , du 16/09/2015) et une ASMR III modeste dans la stratégie thérapeutique de la contraception pour les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins (avis d'inscription du 06/10/1999).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la prévention des grossesses

La prévention des grossesses non planifiées constitue un enjeu majeur de santé publique. En 2023, 34,7 % des dernières grossesses survenues dans les 5 ans sont non souhaitées⁸. En France, en 2023, 243 623 IVG ont été réalisées, selon les sources médico-administratives, soit 8 600 de plus qu'en 2022⁹.

Retentissement clinique, complications et impact sur la qualité de vie

Une grossesse non désirée peut avoir des conséquences médicales, sociales et psychologiques importantes. En 2023, 12,8 % des femmes de 18 à 49 ans rapportent avoir eu une grossesse non souhaitée dans les 5 dernières années⁸.

Épidémiologie

En France, lors d'une enquête conduite en 2016, plus de 7 femmes sur 10 en âge de procréer – et leurs partenaires masculins – étaient concernés par la contraception, c'est-à-dire par l'utilisation de moyens pour réduire le risque d'une grossesse non souhaitée¹⁰. En 2023, parmi les femmes de 18-49

⁷ Sous la dénomination IMPLANON.

⁸ Inserm, Contexte des Sexualités en France. 2023 rapp_CSF_web.pdf

⁹ Drees, La hausse des IVG réalisées hors établissement de santé se poursuit en 2023. 2024 https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/etudes-et-resultats/240924_ER_Nombre_IVG

¹⁰ INSERM. Contraception. Publié le : 23/01/2023. <https://www.inserm.fr/dossier/contraception/>

ans concernées (c'est à dire les femmes ayant eu des rapports hétérosexuels dans l'année, non enceintes, non stériles et qui ne souhaitent pas être enceinte), la couverture contraceptive reste stable depuis 2016, mais 9,0 % des femmes déclarent n'utiliser aucune méthode de contraception⁸. En 2005, plus de la moitié des femmes (55,8 %) recouraient à la pilule contraceptive, mais cette proportion a chuté à 36,4 % en 2016, puis à 26,8 % en 2023. Dans le même temps, les femmes utilisent plus souvent le dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet), qui devient la méthode la plus utilisée en 2023 (27,7 %), ou le préservatif (18,6 %). Le recours à l'implant reste marginal en 2023, avec 4,4 % d'utilisatrices⁸. Chaque année, environ 650 000 femmes en France utilisent l'implant contraceptif NEXPLANON (étonogestrel)¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie contraceptive repose sur plusieurs options, incluant¹² :

- les contraceptifs œstroprogestatifs (oraux, patchs, anneaux),
- les contraceptifs uniquement progestatifs (oraux, implant, injectable),
- les dispositifs intra-utérins (hormonaux ou au cuivre),
- les méthodes barrières, les méthodes naturelles, et la stérilisation.

Le choix dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme. Il est important de réévaluer l'intérêt de la poursuite ou de la modification d'une contraception, régulièrement tous les ans, au regard de l'âge, des antécédents médicaux, du mode de vie, et des choix des femmes et ce jusqu'à l'âge de la ménopause.

Les contraceptifs estroprogestatifs (oraux, patchs, anneaux)

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Les contraceptifs estroprogestatifs sont utilisables chez la femme n'ayant pas de contre-indications (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique...) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine)¹³.

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées¹⁴. Plusieurs voies d'administration sont disponibles (voie orale, anneau, patch).

Les pilules de 3^{ème} génération contenant du désogestrel ou du gestodène, et de 4^{ème} génération contenant de la drospirénone ne doivent pas être utilisées en 1^{ère} intention car elles exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel. Ces pilules ne sont plus remboursées depuis 2013¹⁵. La littérature fait état d'une possible augmentation du risque

¹¹ ANSM. Utilisation des contraceptions hormonales en France : quelques chiffres. Publié le 03/10/2025.

¹² HAS. Document de synthèse Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles Mars 2013. Dernière modification novembre 2017

¹³ HAS, Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG), 2019

¹⁴ HAS. Bon usage du médicament. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération. Novembre 2012.

¹⁵ HAS. Commission de la Transparence. Contraceptifs oraux de troisième génération. Réévaluation Annexe Juin 2012. En 2012, la CT prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération, considère que le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

thromboembolique veineux et artériel en fonction des doses d'éthinylestradiol¹³. Les autres estroprogestatifs (dont NUVARING et ses génériques (étonogestrel/éthynylestradiol) système de diffusion vaginal et EVRA (norelgestromine/éthynylestradiol) dispositif transdermique, non remboursables) ne devraient être réservés qu'aux cas d'intolérance aux pilules de 1^{ère} ou 2^{ème} génération et aux femmes pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible¹³.

Les contraceptifs uniquement progestatifs (oraux, implant, injectable)

Les progestatifs sont utilisables chez la femme et l'adolescente ne présentant pas de contre-indications (notamment accidents thromboemboliques veineux évolutifs, saignements génitaux inexplicables, pathologie hépatique sévère actuelle ou ancienne, ou cancer du sein ou de l'utérus chez la femme adulte). Les contraceptifs uniquement progestatifs peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux œstrogènes¹⁶.

Plusieurs voies d'administration sont disponibles : voie orale, sous-cutanée, injectable.

Les microprogestatifs par voie orale comprennent les spécialités à base de désogestrel 0,075 mg (CERAZETTE et génériques), de lévonorgestrel 0,030 mg (MICROVAL), de drospirénone 4 mg (SLINDA).

L'implant sous-cutané à l'étonogestrel (NEXPLANON) est une méthode de longue durée d'action, laissée en place et efficace pendant 3 ans. Son utilisation nécessite de prendre en compte le risque de troubles menstruels (aménorrhée, spotting) pouvant être à l'origine d'un retrait prématuré du dispositif, ainsi que le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique¹³.

Dans ses précédents avis, la Commission de la Transparence avait estimé que NEXPLANON (étonogestrel) était un traitement de seconde intention chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes ayant des problèmes d'observance¹⁷. Les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF précisent qu'en tant que méthode de contraception réversible de longue durée d'action (LARC), l'implant peut être proposé au même titre que les DIU – aux patientes qui souhaitent une contraception médicalisée efficace et peu contraignante en termes d'observance (Grade B)¹⁸.

L'acétate de médroxyprogestérone (spécialité DEPO-PROVERA) est un contraceptif injectable à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. Son utilisation n'est pas recommandée chez les adolescentes et chez les femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse (cf. RCP). Son utilisation doit être limitée dans le temps.

Un sur-risque de méningiome ayant été mis en évidence avec le désogestrel¹⁹ et l'acétate de médroxyprogestérone²⁰, l'ANSM a mis en place des mesures de réduction du risque. Par ailleurs, l'étonogestrel étant un métabolite actif du désogestrel, par mesure de précaution, l'ANSM a appliqué les recommandations de dépistage et de suivi du risque de méningiome à NEXPLANON (étonogestrel)².

¹⁶ HAS, Contraception hormonale orale : dispensation en officine, 2019 [Haute Autorité de Santé - Contraception hormonale orale : dispensation en officine](#)

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence NEXPLANON. 16 septembre 2015.

¹⁸ G. Robin a,*,b, P. Plouvier a,b, A.-S. Delesalle a,c, A.-L. Rolland. Recommandations pour la pratique clinique. Contraception hormonale en pratique hors dispositifs intra-utérins. RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 46 (2018) 845–857.

¹⁹ ANSM. De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs en contraception orale. Publié le 19/12/2024 – Mis à jour le 20/03/2025

²⁰ ANSM. Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo-Prodasone 500 mg) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque. Publié le 19/11/2024.

Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre et au lévonorgestrel

Les dispositifs intra-utérins (DIU) peuvent être proposés aux femmes et aux adolescentes, quelles que soient la parité et la gestité (femmes multipares ou nullipares²¹/ nulligestes) et en l'absence de contre-indications (en particulier malformations utérines, infections en cours ou saignements inexplicables), après avoir évalué et écarté un risque infectieux¹³. Les contre-indications du DIU au lévonorgestrel sont les mêmes que celles des progestatifs.

La Commission de la Transparence a estimé que les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel indiqués dans la contraception (MIRENA 52 mg, DONASERT 52 mg, UNASERT 52 mg²², KYLEENA 19,5 mg²³, JAYDESS 13,5 mg²⁴) sont des moyens contraceptifs de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Estro-progestatifs par voie orale				
ADEPAL, MINIDRIL, TRINORDIOL comprimé enrobé et génériques (éthynylestradiol/lévonorgestrel) Pfizer	Contraception hormonale orale. La décision de prescrire ADEPAL/MINIDRIL/TRINORDIOL doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à ADEPAL/MINIDRIL/TRINORDIOL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés)	26/06/2019	Important	-
Estro-progestatifs par voie cutanée ou vaginale				
EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique (norelgestromine/éthynylestradiol) Gédéon Richter Ltd	Contraception féminine. EVRA est indiqué chez les femmes en âge de concevoir. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 45 ans. La décision de prescrire EVRA doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à EVRA en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés).	-	-	-
NUVARING 15 microgrammes/120 microgrammes/24 heures, système de diffusion vaginal Et génériques (étonogestrel/éthynyles-tardiol)	Contraception. NUVARING est destiné aux femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. La décision de prescrire NUVARING doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie	-	-	-

²¹ Le RCP de MIRENA et JAYDESS précise que ces DIU ne sont pas une méthode contraceptive de 1ère intention chez les nullipares.

²² Efficace pendant 8 ans.

²³ Contraception pour une durée maximale de 5 ans.

²⁴ Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

Organon France	veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à NUVARING en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC).			
----------------	---	--	--	--

Progestatifs par voie orale

ANTIGONE (désogestrel) Besins Healthcare	Contraception	Inscription 19/02/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
CERAZETTE (désogestrel) Organon France	Contraception orale	08/11/2000	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL BIOGARAN (désogestrel) Biogaran	Contraception orale	Inscription 03/12/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL CRISTERS (désogestrel) Cristers	Contraception orale	Inscription 19/07/2017	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL SANDOZ (désogestrel) Sandoz	Contraception	Inscription 03/10/2018	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
OPTIMIZETTE (désogestrel) Majorelle	Contraception	Inscription 11/06/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
SLINDA (drospirénone) Exeltis Healthcare S.L	Contraception	-	-	-
MICROVAL (lévonorgestrel) Pfizer	Contraception orale	Réévaluation 03/10/2018	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.

Progestatifs intra-utérins

MIRENA 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception intra-utérine ²⁵ . Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017	Important	
DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter France	Contraceptif intra-utérin ²⁵ . Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	21/04/2021	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

²⁵ Efficacité de 8 ans dans l'indication contraception.

UNASERT 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter	Contraceptif intra-utérin ²⁵ . Traitement des saignements menstruels abondants. UNASERT peut être particulièrement utile chez les femmes présentant des saignements menstruels abondants nécessitant une contraception (réversible).	16/02/2022	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel), déjà inscrite.
KYLEENA 19,5 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception pour une durée maximale de 5 ans.	13/12/2017	Important	ASMR V par rapport aux comparateurs pertinents que sont MIRENA et JAYDESS.
JAYDESS 13,5 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception pour une durée maximale de 3 ans.	06/11/2013	Important	ASMR V dans la stratégie contraceptive.

Progestatif par voie sous-cutanée

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel) Organon France	Contraception ²⁶ . La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.	16/09/2015	Important	-
---	--	------------	-----------	---

Progestatif injectable

DEPO-PROVERA 150 mg / 3 mL suspension injectable (intramusculaire profonde) (acétate de médroxyprogestérone) Pfizer	Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.	3/06/2015	Important	-
---	---	-----------	-----------	---

- ➔ Tous ces traitements sont pris en charge en France, à l'exception de CERAZETTE (désogestrel), SLINDA (drospirénone), EVRA (norelgestromine/ éthinylestradiol), NUVARING et ses génériques (étonogestrel/ éthinylestadiol), UNASERT (lévonorgestrel). SLINDA (drospirénone), EVRA (norelgestromine/ éthinylestradiol), NUVARING et ses génériques (étonogestrel/ éthinylestadiol) disposent d'une AMM dans l'indication contraception mais n'ont pas été évalués par la CT à la date du présent avis.
- ➔ JAYDESS 13,5 mg (lévonorgestrel) n'est plus commercialisé depuis le 27/11/2024²⁷.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les DIU au cuivre constituent une méthode de contraception de 1ère intention considérée comme très efficace, pour laquelle aucun risque de cancer, ni de risque cardiovasculaire n'est établi, de longue durée (5 ou 10 ans selon les DIU) et permettant de s'exonérer des contraintes liées à l'observance de la prise²⁸. Ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les méthodes barrières (préservatifs masculins et féminins, diaphragme et cape cervicale, spermicides) ont une efficacité contraceptive moindre que celle de la contraception hormonale ou du DIU¹³. Le risque d'échec est plus élevé chez les jeunes. Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule

²⁶ L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans.

²⁷ ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 1/12/2025

²⁸ ANSM. Rapport Dispositifs médicaux intra utérins. Etat du marché en France en 2021. Juin 2023.

méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Les méthodes naturelles (retrait, méthodes d'abstinence périodique et d'auto-observation) ont une efficacité moins bonne que celle des méthodes hormonales, mécaniques ou barrières. En raison de leur efficacité moindre, ces méthodes ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les méthodes de stérilisation peuvent apporter une réponse contraceptive appropriée dans certaines situations. Plusieurs méthodes disponibles : ligature des trompes, électrocoagulation, pose d'anneaux ou de clips. En raison de leur utilisation uniquement dans certaines situations, ces méthodes ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de méthodes contraceptives efficaces, bien tolérées et favorisant l'observance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance et 19 publications issues d'une recherche bibliographique évaluant l'efficacité ou la tolérance de l'étonogestrel :

- 7 études contrôlées randomisées (Bahamondes et al. 2015²⁹, Ali et al. 2016³⁰, Apter et al. 2016³¹, Bahamondes et al. 2018³², Sales Vieira et al. 2019³³, Henkel et al. 2023³⁴ et Levi et al. 2025³⁵) ;

²⁹ Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S; WHO Study Group on Contraceptive Implants for Women. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod.* 2015 Nov;30(11):2527-38. doi: 10.1093/humrep/dev221. Epub 2015 Sep 25.

³⁰ Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, Hubacher D; WHO study group on subdermal contraceptive implants for women. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2491-2498. doi: 10.1093/humrep/dew222. Epub 2016 Sep 26.

³¹ Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, Grunert J, Lukkari-Lax E, Rybowski S, Gemzell-Danielsson K. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel-trel subdermal implant. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):151-157.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.036. Epub 2016 Mar 24.

³² Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N; WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with non-randomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception.* 2018 Sep;98(3):181-187. doi: 10.1016/j.contraception.2018.05.009. Epub 2018 May 16.

³³ Vieira CS, de Nadai MN, de Melo Pereira do Carmo LS, Braga GC, Infante BF, Stifani BM, Ferriani RA, Quintana SM. Timing of postpartum etonogestrel-releasing implant insertion and bleeding patterns, weight change, 12-month continuation and satisfaction rates: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2019 Oct;100(4):258-263. doi: 10.1016/j.contraception.2019.05.007. Epub 2019 May 27.

³⁴ Henkel A, Lerma K, Reyes G, Gutow H, Shaw JG, Shaw KA. Lactogenesis and breastfeeding after immediate vs delayed birth-hospitalization insertion of etonogestrel contraceptive implant: a noninferiority trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;228(1):55.e1-55.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.08.012. Epub 2022 Aug 12.

³⁵ Levi EE, Avila K, Wu H. Immediate postpartum contraceptive implant placement and breastfeeding success in postpartum people at risk for low milk supply: A randomized non-inferiority trial. *Contraception.* 2025 Apr;144:110806. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110806. Epub 2024 Dec 25.

- 3 revues systématiques de la littérature (RSL) (Thaxton et al. 2018³⁶, Moray et al. 2021³⁷ et Guilbert et al. 2025³⁸) ;
- 9 études observationnelles (Brunson et al. 2017³⁹, Crockett et al. 2017⁴⁰, Roberts et al. 2017⁴¹, López del Cerrero et al. 2018⁴², Silva dos Santos et al. 2018⁴³, Guida et al. 2019⁴⁴, Reed et al. 2019⁴⁵, Caruso et al. 2020⁴⁶ et Reed et al. 2022⁴⁷).

Par ailleurs, une étude du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM EPI-PHARE⁴⁸ a mis en évidence un sur-risque de méningiome avec le désogestrel, dont l'étonogestrel est le métabolite actif.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Les nouvelles publications identifiées ne remettent pas en cause l'efficacité contraceptive de NEXPLANON (étonogestrel) (cf. tableau en annexe).

Qualité de vie

Quatre publications présentent des résultats de qualité de vie liées à l'utilisation de l'étonogestrel (Apter et al. 2016³¹, Sales Vieira et al. 2019³³, Guida et al. 2019⁴⁴, Caruso et al. 2020⁴⁶), mais s'agissant d'études ouvertes ou observationnelles, leurs résultats ne peuvent être pris en compte.

³⁶ Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jan;144(1):2-8. doi: 10.1002/ijgo.12696. Epub 2018 Nov 22.

³⁷ Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health*. 2021 Jan 6;18(1):4.

³⁸ Guilbert E, Arguin H, Bélanger M. Extended duration of use of long-acting reversible contraceptives: Systematic review. *Can Fam Physician*. 2025 Feb;71(2):e35-e52.

³⁹ Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;217(1):55.e1-55.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.036. Epub 2017 Feb 28.

⁴⁰ Crockett AH, Pickell LB, Heberlein EC, Billings DL, Mills B. Six- and twelve-month documented removal rates among women electing postpartum inpatient compared to delayed or interval contraceptive implant insertions after Medicaid payment reform. *Contraception*. 2017 Jan;95(1):71-76. doi: 10.1016/j.contraception.2016.07.004. Epub 2016 Jul 8.

⁴¹ Roberts TA, Hansen S. Association of Hormonal Contraception with depression in the postpartum period. *Contraception*. 2017 Dec;96(6):446-452. doi: 10.1016/j.contraception.2017.08.010. Epub 2017 Sep 1.

⁴² López Del Cerro E, Serrano Diana C, Castillo Cañadas AM, González Mirasol E, García Santos F, Gómez García MT, González de Merlo G. Influence of age on tolerability, safety and effectiveness of subdermal contraceptive implants. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;38(7):979-984.

⁴³ Silva Dos Santos PN, Madden T, Omvig K, Peipert JF. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2017 Apr;95(4):382-389. doi: 10.1016/j.contraception.2016.12.006. Epub 2016 Dec 30.

⁴⁴ Guida M, Farris M, Aquino CI, Rosato E, Cipullo LMA, Bastianelli C. NEXPLANON® (Etonogestrel) Subdermal Implant: Assessment of Sexual Profile, Metabolism, and Bleeding in a Cohort of Italian Women. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 31;2019:3726957.

⁴⁵ Reed S, Do Minh T, Lange JA, Koro C, Fox M, Heinemann K. Real world data on NEXPLANON® (Etonogestrel) procedure-related events: final results from the NEXPLANON® (Etonogestrel) Observational Risk Assessment study (NORA). *Contraception*. 2019 Jul;100(1):31-36. doi: 10.1016/j.contraception.2019.03.052. Epub 2019 Apr 10.

⁴⁶ Caruso S, Vitale SG, Fava V, Pasqua SD, Rapisarda AMC, Cianci S. Quality of life of women using the etonogestrel long-acting reversible contraceptive implant after abortion for unplanned pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Aug;25(4):251-258. doi: 10.1080/13625187.2020.1760240. Epub 2020 May 21.

⁴⁷ Reed S, Minh TD, Lange JA, Koro C, Heinemann K. Pregnancy and pregnancy outcomes in a prospective cohort study: Final results from the NEXPLANON® (Etonogestrel) Observational Risk Assessment Study (NORA). *Contraception*. 2023 Apr;120:109920. doi: 10.1016/j.contraception.2022.109920. Epub 2022 Dec 15.

⁴⁸ Noémie Roland, Epiphane Kolla, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Contraception progestative orale et risque de méningiome intracranien une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). Rapport GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM. Saint-Denis, 19 décembre 2024, 86 pages.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Suivi national de pharmacovigilance

NEXPLANON (anciennement dénommé IMPLANON), implant à base d'étonogestrel, fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002⁴⁹. Les objectifs de ce suivi sont la surveillance du risque de migration du dispositif dans l'artère pulmonaire afin d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque mises en œuvre début 2020, suite à un arbitrage européen lancé par la France, et du risque de grossesse secondaire à une interaction médicamenteuse. L'implant non palpable est un motif plus fréquent de découverte d'une migration.

En 2020, l'ANSM a diffusé une information auprès des professionnels de santé mentionnant que des cas de lésion neurovasculaire et de migration de l'implant depuis le site d'insertion vers l'intérieur du bras ou, plus rarement, vers l'artère pulmonaire, ont été rapportés et peuvent être liés à une insertion incorrecte trop profonde de NEXPLANON (étonogestrel)⁵⁰. Pour réduire davantage ce risque de lésion neurovasculaire et de migration de l'implant, les recommandations de pose et de retrait ont été mises à jour par l'ANSM⁵⁰. Des lésions nerveuses, manifestées par des paresthésies, ou des lésions vasculaires pouvant, dans de rares cas, aller jusqu'à une migration de l'implant vers l'artère pulmonaire ont été rapportées et peuvent être liées à une « insertion profonde » de NEXPLANON (étonogestrel), c'est-à-dire plus profondément qu'en sous-cutané.

Des recommandations de prise en charge des patientes dont l'implant a migré dans l'artère pulmonaire ont été élaborées conjointement avec le Conseil national professionnel de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (CNP-CTCV), la Société Française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV), et le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours (13/06/2025).

3.3.2 Risque de méningiome

3.3.2.1 Rappel du contexte d'identification du sur-risque de méningiome avec certains progestatifs

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec la prise d'acétate de cyprotérone^{51, 52, 53} dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. En 2020, la Commission de la Transparence avait réévalué la spécialité ANDROCUR (acétate de cyprotérone) dans ses indications de l'AMM, à savoir l'hirsutisme et le cancer de la prostate^{54, 55}.

En février 2019^{56, 57}, l'ANSM informait les professionnels de santé que des données de pharmacovigilance mettaient en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadi-

⁴⁹ ANSM, Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise séance du 25 juin 2024 20240625-cr-csp-psubuexbu.pdf

⁵⁰ ANSM. Implant contraceptif Nexplanon : renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire. RISQUES MEDICAMENTEUX - Médicaments – Publié le 14/01/2020 – Mis à jour le 07/04/2021

⁵¹ ANSM. Acétate de cyprotérone (ANDROCUR et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie. Publié le 09/07/2019 – Mis à jour le 30/10/2020.

⁵² Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort-study. *BMJ* 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37.

⁵³ Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée a de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019; 106.

⁵⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 07/10/2020.

⁵⁵ Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

⁵⁶ ANSM. DPHC. Février 2019.

⁵⁷ ANSM. LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomegestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. Publié le 07/02/2019 – Mis à jour le 13/10/2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadineeet-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapporte>

none (LUTERAN⁵⁸ et génériques) ou d'acétate de noméggestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques. Suite à la publication de l'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE concernant le risque de méningiome identifié avec le noméggestrol⁵⁹ et la chlormadinone⁶⁰, en juin 2021, l'ANSM a restreint leurs indications, assorti leur utilisation d'une surveillance par imagerie médicale, et modifié leurs conditions de prescription et de délivrance. La Commission de la Transparence a réévalué les spécialités concernées dans un avis du 12 juillet 2023^{61, 62}.

En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone 100 ou 200 mg, dydrogestérone et dienogest) et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique d'EPI-PHARE portant sur ces molécules, l'ANSM a établi des recommandations préliminaires après avoir recueilli l'avis d'un comité d'experts afin d'encadrer ce risque lorsque l'utilisation de ces traitements est appropriée⁶³. Le groupe d'experts avait considéré qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes ne pouvait être exclu au regard de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE⁶⁴ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, la médrogestone, la médroxyprogestérone⁶⁵ dans son utilisation contraceptive, la proméggestone⁶⁶.

Risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatifs plus d'un an

Proméggestone	Médrogestone	Chlormadinone	Médroxy-progestérone	Noméggestrol	Cyprotérone
X 2,7	X 4,1	X 5,5	X 5,6	X 7,5	X 24,5

Un travail de réévaluation⁶⁷ du rapport bénéfice/risque par indication a été effectué par l'ANSM afin de sécuriser l'utilisation de ces 3 progestatifs, pour lesquels un sur-risque est démontré, et des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements ont été diffusées. La Commission a réévalué la spécialité COLPRONE (médrogestone) dans un avis du 15 janvier 2025⁶⁸.

Par ailleurs, dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023⁶⁴, les expositions à la progestérone (par voies orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité

⁵⁸ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

⁵⁹ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de noméggestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

⁶⁰ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

⁶¹ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriase. Insuffisant : autres indications.

⁶² SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

⁶³ ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Publié le 02/03/2023 – Mis à jour le 26/06/2023.

⁶⁴ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

⁶⁵ Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

⁶⁶ SURGESTONE 0,5 mg (proméggestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

⁶⁷ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

⁶⁸ SMR important uniquement lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge) dans les indications : troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, endométriase.

DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5, 5 et 10 mg en association avec l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]).

L'exposition aux DIU au lévonorgestrel à 52 mg (stérilet hormonal MIRENA) et à 13,5 mg (stérilet hormonal JAYDESS) n'est pas liée à un sur-risque de méningiome. Du fait de leur commercialisation récente pour le DIU hormonal à 19,5 mg de lévonorgestrel (KYLEENA, commercialisé en 2018), ou de leur remboursement récent pour le diénogest seul (non remboursé avant 2020), on ne peut conclure dans cette étude sur l'existence ou non d'un sur-risque lié à leur utilisation. Le fait de ne pas retrouver de sur-risque avec l'utilisation du DIU à 52 mg de lévonorgestrel est néanmoins rassurant quant à l'utilisation du DIU moins dosé à 19,5 mg.

3.3.2.2 Identification d'un sur-risque de méningiome avec le désogestrel

L'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM-CNAM)⁴⁸ qui a inclus 8 391 femmes opérées d'un méningiome intracrânien entre 2020 et 2023 en France, montre une augmentation très faible du risque de méningiome lors de l'utilisation prolongée et en cours de contraceptifs à base de désogestrel seul dosé à 75 µg (cf résultats au paragraphe 3.4.1). Ce risque augmente avec la durée d'utilisation : il est multiplié par 2 au-delà de 7 ans d'exposition, ainsi qu'avec l'âge de la femme (le risque de méningiome associé à l'utilisation de désogestrel était plus important en cas d'âge compris entre 45 et 54 ans). Ce risque, significatif, reste très faible par comparaison à celui observé pour les six progestatifs déjà connus pour être à risque de méningiome. Un risque est aussi observé en cas d'utilisation du désogestrel 75 µg dans les suites d'une utilisation d'un autre progestatif à risque, notamment les acétates de nomégestrol et chlormadinone.

Aucun risque de méningiome n'a été observé en cas de durée d'utilisation de moins d'un an du désogestrel, sauf lors d'une utilisation antérieure d'autres progestatifs à risque.

Au global, l'étude estime qu'en moyenne, un cas de méningiome intracrânien opéré est observé pour 67 000 femmes exposées au désogestrel quelle que soit la durée d'exposition et un cas pour 17 000 femmes exposées plus de 5 ans.

L'étonogestrel étant le métabolite actif du désogestrel, l'ANSM estime qu'il est probable, au plan pharmacologique, que le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique à l'implant contraceptif NEXPLANON⁶⁹. Le risque étant dose dépendant, il apparaîtrait chez des femmes porteuses de l'implant sur une longue durée (plusieurs années). Par mesure de précaution, l'ANSM a étendu les recommandations émises pour le désogestrel 75 µg à l'implant contraceptif NEXPLANON (étonogestrel)⁷⁰ qui préconisent une IRM cérébrale uniquement pour les femmes présentant des signes évocateurs de méningiome ou à l'instauration d'un traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque.

3.3.3 Données du RCP

Selon le RCP, pendant l'utilisation de NEXPLANON (étonogestrel), il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux-ci peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres

⁶⁹ ANSM. CST Contraception orale et risque de méningiome. Séance du 18 décembre 2024

⁷⁰ ANSM. Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations. Publié le 20/03/2025 – Mis à jour le 10/04/2025

femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Occasionnellement, des saignements abondants ont été rapportés. Lors des essais cliniques, les changements du profil de saignement ont été la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement (environ 11 %). Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement.

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) rapportés au cours des essais cliniques et possiblement liés à l'utilisation de NEXPLANON (étonogestrel) incluent : infection vaginale, céphalées, acné, tensions mammaires, mastodynie, règles irrégulières, prise de poids. Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. De plus, une hypertension intracrânienne idiopathique a été rapportée. Des cas de séborrhée ont aussi été rapportés. Des réactions anaphylactiques, une urticaire, un angio-œdème, une aggravation d'un angio-œdème et/ou une aggravation d'un œdème angioneurotique héréditaire peuvent survenir.

L'ANSM va se rapprocher de l'Agence européenne des médicaments (EMA) afin d'inscrire le risque de méningiome dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice de NEXPLANON (désogestrel)².

3.3.4 Données du PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 2 septembre 2021 au 1er septembre 2024. Au cours de la période, aucun nouveau signal n'a été identifié.

3.3.5 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de NEXPLANON (étonogestrel) (version 8.0 en date du 18/10/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Evénements liés à l'insertion et au retrait (IRREs) <ul style="list-style-type: none">- Insertions incorrectes- Migrations d'implant (y compris migration intravasculaire)- Localisations difficiles- Retraits difficiles
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Evénements thromboemboliques veineux- Accidents vasculaires cérébraux- Cancer du sein
Informations manquantes	-

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE

L'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM-Cnam)⁴⁸ avait pour objectif d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation de contraceptifs progestatifs oraux, à savoir le désogestrel (75 µg, pilule progestative seule) et le lévonorgestrel (pilule progestative seule à 30 µg ou contenu dans une pilule combinée avec l'éthinylestradiol 50-150 µg) entre 2020 et 2023.

Cette étude a suivi le schéma d'une étude cas-témoins réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS).

L'étude a comparé la fréquence d'exposition aux progestatifs chez des femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre 2020 et 2023 (les « cas ») et chez des femmes « témoins », tirées au sort dans la population générale et n'ayant pas subi une telle opération. Cette approche permet d'estimer l'éventuel sur-risque de méningiome lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt.

Cette étude s'inscrit dans la continuité des études de cohorte et des études cas-témoins réalisées à la Cnam et au GIS EPI-PHARE sur les progestatifs et le risque de méningiome (acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone et de nomégestrol, promégestone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone).

Description de la population de l'étude

Les cas éligibles dans cette étude ont été toutes les femmes résidant en France, de tous âges et de tous régimes d'assurance maladie, ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2023.

À chaque cas ont été associées aléatoirement 10 femmes témoins grâce à un appariement sur l'année de naissance et sur le département de résidence. L'approche d'appariement a été celle du risk set sampling. Ainsi, selon cette approche, chaque témoin retenu à une date index donnée pouvait devenir un cas dans le futur.

Résultats

Entre 2020 et 2023, 8 645 femmes ayant eu un premier séjour hospitalier pour chirurgie de méningiome intracrânien ont été identifiées dans le SNDS. Après exclusion de 106 femmes qui n'avaient aucune prestation remboursée dans l'année calendaire avant la date index et/ou dans les 2 à 3 années avant la date index, et 148 femmes ayant eu un début de grossesse dans les trois ans avant la date index, 92 301 participantes ont été incluses dans cette étude dont 8 391 cas avec chirurgie de méningiome appariées à 83 910 témoins sans chirurgie de méningiome à la date index.

Les femmes étaient âgées de 59,7 ans en moyenne (écart-type= 12,9 ans).

Parmi les 8 391 femmes hospitalisées pour chirurgie d'un ou de plusieurs méningiome(s) intracrânien(s) entre 2020 et 2023, 287 (3,4%) ont utilisé du désogestrel 75µg, 157 (1,9%) du lévonorgestrel sous forme combinée avec de l'éthinylestradiol, 17 (0,2%) du lévonorgestrel 30µg (non combiné).

Un sur-risque de méningiome a été observé avec l'exposition en cours au désogestrel 75 (OR = 1,25 [1,10-1,42]). Ce risque était retrouvé pour les expositions de plus d'une année (OR = 1,32 [1,14-1,53]) mais n'était pas constaté pour les expositions plus courtes (OR = 1,02 [0,77-1,34]). Le risque augmentait avec la durée d'utilisation [et donc la dose cumulée] pour atteindre 1,93 [1,36-2,73] entre 6 et 7 années d'utilisation et 2,09 [1,51-2,90] au-delà de 7 années. Le risque était de 1,51 [1,17 – 1,94] entre 5 et 7 ans⁷¹.

Le risque de méningiome associé à l'exposition au désogestrel était également augmenté en cas de localisations multiples de méningiomes : OR = 1,89 [1,13-3,16].

Comme attendu, il existait également un sur-risque de méningiome pour les femmes atteintes de neurofibromatose de type 2 (OR = 18,75 [10,22-34,39]).

Les localisations les plus fréquentes des méningiomes chez les cas exposés au désogestrel ont été l'étage antérieur (82/287, 28,6%) et l'étage moyen de la base du crâne (79/287, 27,5%). En ce qui

⁷¹ Noémie Roland, Epiphane Kolla, Béragère Baricault et al. Oral contraceptives with progestogens desogestrel or levonorgestrel and risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ* 2025;389:e083981 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2024-083981>

concerne les grades de sévérité, 268/287 (93%) méningiomes chez les femmes exposées au désogestrel étaient bénins, 14/287 (5%) étaient atypiques, 5/287 (2%) étaient malins.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de désogestrel était plus important en cas d'âge compris entre 45 et 54 ans (OR = 1,42 [1,20-1,69]). Le nombre de cas de méningiomes chez les femmes de 45 ans et plus en cours d'utilisation du désogestrel 75 était de 182. Il n'existait pas de sur-risque avant 45 ans.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de désogestrel augmentait en cas de localisation dans l'étage antérieur (OR = 1,50 [1,17-1,93]) ou moyen de la base du crâne (OR = 1,90 [1,47-2,46]).

Les auteurs de l'étude ont estimé qu'il est nécessaire d'exposer en moyenne 67 287 femmes au désogestrel 75 µg pour observer un cas de méningiome opéré. En cas d'exposition de plus de 5 ans, 17 331 femmes exposées sont nécessaires pour observer un cas de méningiome opéré. Ce nombre est bien inférieur en cas d'exposition de plus de 5 ans pour l'acétate de cyprotérone avec seulement 40 femmes exposées nécessaires. L'âge moyen des femmes exposées au désogestrel dans cette étude est inférieur à celui observé dans les études concernant les acétates de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone.

Au regard des résultats de l'étude, l'ANSM considère qu'il est hautement probable que la très faible augmentation du risque de méningiome observée avec le désogestrel 75 µg concerne également les pilules combinées à base de désogestrel 150 µg / éthinylestradiol car elles sont doublement dosées en désogestrel, celles-ci ne sont pas remboursables.

Les auteurs concluent qu'il n'a pas été observé de sur-risque de méningiome pour le lévonorgestrel combiné (150/30, 100/20, 250/50-100 µg) (OR exposition ≥ 1 an = 1,01 [0,85-1,22]) et pour le lévonorgestrel seul (OR exposition ≥ 1 an = 1,37 [0,75-2,50]) avec toutefois pour ce dernier une puissance nettement inférieure de l'étude.

3.4.2 Données d'utilisation

Chaque année, environ 650 000 femmes en France utilisent l'implant contraceptif NEXPLANON (étonogestrel), dont les ventes restent stables¹¹.

Selon l'étude EPI-PHARE, le profil des utilisatrices de NEXPLANON (étonogestrel) est le suivant : la moyenne d'âge est à 29,6 (Ecart-Type 21,3), la médiane à 28 ans, 75% des utilisatrices ont moins de 36 ans et 6,5% ont plus de 45 ans^{69, 72}.

3.5 Modification du parcours de soins

NEXPLANON (étonogestrel) est susceptible d'avoir un impact sur le parcours de soins dans la mesure où la réussite de l'utilisation et du retrait de NEXPLANON (étonogestrel) repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions détaillées dans le RCP. Des cas de migration de l'implant dans le bras depuis le site d'insertion ont été rapportés, pouvant être liés à une insertion profonde ou à des pressions extérieures (ex : manipulation de l'implant ou sports de contact). Depuis la commercialisation, de rares cas d'implants localisés dans les vaisseaux du bras et dans l'artère pulmonaire ont également été rapportés, pouvant être liés à des insertions profondes ou une insertion intravasculaire. Dans les cas où l'implant a migré dans le bras depuis le site d'insertion, la localisation de l'implant peut être rendue plus difficile et le retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale mineure avec une incision plus large ou une intervention

⁷² Selon le RCP, la sécurité et l'efficacité de NEXPLANON (étonogestrel) ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans

chirurgicale dans une salle d'opération. Dans les cas où l'implant a migré dans l'artère pulmonaire, une intervention endovasculaire ou chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait.

Concernant le risque de méningiome, dans ses recommandations², l'ANSM ne préconise pas de réaliser un examen par imagerie cérébrale (IRM) de façon systématique pour les femmes sous étonogestrel compte tenu du risque très faible de méningiome identifié avec le désogestrel, à la différence des progestatifs à risque important de méningiome (chlormadinone (LUTERAN et génériques), acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques), nomégestrol (LUTENYL et génériques), médrogestone (COLPRONE) et médroxyprogestérone (DEPO-PROVERA).

Une IRM doit être réalisée :

- à l'instauration du traitement par étonogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque, conformément aux recommandations de l'ANSM d'octobre 2023.
- en cas de signes évocateurs de méningiome (maux de tête persistants, troubles visuels, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, troubles du langage, perte de mémoire, épilepsie nouvelle ou aggravée).

En cas de découverte d'un méningiome chez une patiente, le traitement doit être arrêté et celle-ci doit être orientée vers un neurochirurgien.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Cette réévaluation de NEXPLANON, à base du progestatif étonogestrel, fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS qui a évalué en vie réelle le risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation de contraceptifs progestatifs oraux : désogestrel (75 µg, pilule progestative seule) et lévonorgestrel (pilule progestative seule à 30 µg, ou contenu dans une pilule combinée avec l'éthinylestradiol à 50-150 µg⁷³). Ces deux progestatifs contraceptifs oraux sont très largement utilisés en France avec plus de 3,6 millions de femmes concernées en janvier 2022.

Cette étude s'inscrit dans la suite des études qui ont montré que l'utilisation prolongée (≥ 1 année) et à dose élevée de six progestatifs – acétates de cyprotérone (≥ 25 mg/jour), chlormadinone (5-10 mg/jour), nomégestrol (3,75-5 mg/jour), médroxyprogestérone (150 mg/1 ml), médrogestone (5 mg) et promégestone (0,5 mg) – augmente fortement le risque de méningiome intracrânien.

Bien que l'étude EPI-PHARE n'ait pas été réalisée avec l'étonogestrel, dans la mesure où celui-ci est un métabolite du désogestrel, l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique, il est probable que le risque de méningiome observé dans cette étude avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON⁷⁴. Le risque étant dose dépendant, il apparaîtrait chez des femmes porteuses de l'implant sur une longue durée (plusieurs années). Par mesure de précaution, l'ANSM a étendu les recommandations émises pour le désogestrel 75 µg à l'implant contraceptif NEXPLANON (étonogestrel)².

Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs⁴⁸

⁷³ Non remboursable.

⁷⁴ ANSM. CST Contraception orale et risque de méningiome. Séance du 18 décembre 2024

Les méningiomes, tumeurs à croissance lente développées à partir des méninges, représentent environ 40% des tumeurs primaires du système nerveux central. Histologiquement bénins dans plus de 90% des cas, les méningiomes sont fréquemment asymptomatiques et découverts de façon fortuite, à l'occasion de la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM, scanner). Néanmoins, dans certains cas, ces tumeurs intracrâniennes peuvent comprimer les tissus cérébraux, occasionnant des déficits neurologiques focaux, des céphalées ou des crises d'épilepsie. La présence de symptômes neurologiques nécessite généralement un traitement chirurgical.

Aux États-Unis, l'incidence du méningiome est de 10,1 pour 100 000 personnes-années, avec une augmentation progressive de cette incidence entre 2004 et 2021. Les facteurs de risque connus des méningiomes sont le sexe féminin (sex ratio d'environ 2,3 femmes pour 1 homme aux États-Unis, le ratio le plus élevé étant de 3,15 : 1 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans), l'âge (notamment un âge supérieur à 65 ans), l'exposition intracrânienne à des radiations ionisantes (particulièrement dans l'enfance), la neurofibromatose de type 2, et l'exposition à certains progestatifs.

Le lien entre la progestérone endogène et les méningiomes intracrâniens a été biologiquement démontré (présence de récepteurs à la progestérone à la surface de deux tiers des méningiomes, augmentation du volume des méningiomes en cas de grossesse et régression de ceux-ci en post-partum, association entre méningiome et cancer du sein et aux fibromes utérins). En ce qui concerne les progestatifs exogènes, leur rôle dans le risque de méningiome a été mis en évidence progressivement depuis une vingtaine d'années.

Données avec le désogestrel, dont l'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif

Une étude EPI-PHARE⁴⁸ a montré un risque augmenté de méningiome lors de l'utilisation en cours et prolongée du désogestrel 75 µg au-delà de cinq ans continus d'utilisation. Un sur-risque de méningiome a été observé avec l'exposition en cours au désogestrel 75 (OR = 1,25 [1,10-1,42]. Ce risque était retrouvé pour les expositions de plus d'une année (OR = 1,32 [1,14-1,53] mais n'était pas constaté pour les expositions plus courtes (OR = 1,02 [0,77-1,34]). Le risque augmentait avec la durée d'utilisation [et donc la dose cumulée] pour atteindre 1,51 [1,17 – 1,94] entre 5 et 7 ans, 1,93 [1,36-2,73] entre 6 et 7 années d'utilisation et 2,09 [1,51-2,90] au-delà de 7 années.

Ce risque n'a pas été retrouvé en cas d'arrêt du désogestrel depuis plus d'une année. Le risque associé au désogestrel était augmenté à partir de l'âge de 45 ans ou en cas de localisation préférentielle sur la partie antérieure ou moyenne de la base du crâne.

L'amplitude du risque de méningiome associée au désogestrel 75 µg est très inférieure à celle retrouvée lors de l'étude de l'utilisation prolongée d'autres progestatifs utilisés à fortes doses comme les acétates de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, la médrogestone et la promégestone. Les auteurs estiment qu'il était nécessaire d'exposer 67 000 femmes au désogestrel 75 µg pour observer un cas de méningiome opéré et 17 000 femmes en cas d'exposition de plus de 5 ans. Le nombre de cas de méningiomes attribuables à l'exposition au désogestrel, avec près de 1,3 million d'utilisatrices pour un mois donné en France, a été estimé à 15 par an.

En revanche, selon les auteurs de l'étude, l'utilisation même très prolongée de lévonorgestrel, que ce soit sous forme combinée (contraceptif oral le plus utilisé en France avec 2,4 millions de femmes utilisatrices en 2022) ou en formulation seule, n'était pas associée à un sur-risque de méningiome intracrânien opéré, avec toutefois une puissance nettement inférieure pour le lévonorgestrel seul. Toutefois, la Commission estime qu'un signal ne peut être exclu au regard de l'estimation ponctuelle (OR= 1,37 ; IC95% : 0,75-2,50) suggérant un manque de puissance de l'étude EPI-PHARE. A noter qu'un sur-risque de méningiome a été observé pour le lévonorgestrel (ROR 3,21 ; IC 95% : 2,11-4,86), ainsi que pour le désogestrel (ROR 2,22 ; IC 95% : 1,29-3,83), et l'acétate de médroxyprogestérone (ROR 4,01 ; IC 95% : 2,10-7,66)) dans une récente étude publiée relative au risque de méningiome

sur la base de données de pharmacovigilance aux Etats-Unis (mais les durées et les doses ne sont pas spécifiées)⁷⁵.

Sur la base des données disponibles sur le risque de méningiome avec le désogestrel, dont l'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif, l'ANSM a prévu de modifier les RCP de la spécialité NEXPLANON (étonogestrel) et une communication auprès des professionnels de santé et des femmes a été diffusée en décembre 2024 puis mise à jour en 2025² pour informer sur les recommandations de bonnes pratiques d'utilisation de la contraception et de suivi des femmes sous étonogestrel :

- la contraception doit être revue régulièrement au regard de l'âge, des antécédents, médicaux, du son mode de vie et des choix de la femme,
- lors de la réévaluation de la contraception, chez des femmes de plus de 45 ans ou en cas d'utilisation prolongée de plus de 5 ans d'une contraception à base d'étonogestrel, le médecin doit informer les femmes de la très faible augmentation du risque de méningiome associée à ce contraceptif,
- avant toute prescription ou changement de contraception hormonale progestative, le médecin doit vérifier les traitements antérieurs par progestatifs utilisés par la patiente ainsi que leur durée d'utilisation. Cet inventaire permet d'évaluer l'exposition des femmes aux progestatifs au cours de leur vie et de prescrire la contraception la plus adaptée au regard du risque de méningiome.
- une IRM doit être réalisée :
 - à l'instauration du traitement par étonogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque,
 - en cas de signes évocateurs de méningiome (maux de tête persistants, troubles visuels, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, troubles du langage, perte de mémoire, épilepsie nouvelle ou aggravée).
- en cas de découverte d'un méningiome chez une patiente, le traitement doit être arrêté et celle-ci doit être orientée systématiquement vers un neurochirurgien.
- en cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, un traitement progestatif ne doit pas être utilisé sauf exception, à discuter de façon pluridisciplinaire.

Par ailleurs, l'implant NEXPLANON (étonogestrel) fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002. Les objectifs de ce suivi sont la surveillance du risque de migration du dispositif dans l'artère pulmonaire afin d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque mises en œuvre début 2020, suite à un arbitrage européen lancé par la France, et du risque de grossesse secondaire à une interaction médicamenteuse.

On ne dispose pas de nouvelle donnée clinique susceptible de remettre en question l'efficacité contraceptive de l'étonogestrel par voie sous-cutanée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, avec notamment l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de NEXPLANON (étonogestrel) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

Compte tenu de la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome et du risque de migration du dispositif, la spécialité NEXPLANON (étonogestrel) impacte l'organisation des soins, toutefois cet impact n'a pas été quantifié.

⁷⁵ Woods, R.H. Meningioma in users of progestogen contraceptives: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Eur J Clin Pharmacol 81, 1659–1668 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03900-z>

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le choix d'une contraception dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

L'implant sous-cutanée NEXPLANON (étonogestrel), méthode contraceptive de longue durée d'action efficace pendant 3 ans, est une option contraceptive de première intention, en alternative aux autres options disponibles.

Le risque de troubles menstruels (aménorrhée, spotting) pouvant être à l'origine d'un retrait prématuré du dispositif, ainsi que le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique sont à prendre en compte.

Par ailleurs, compte tenu du risque de méningiome identifié avec le désogestrel, dont l'étonogestrel est le métabolite actif, l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique il est probable que le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON. De ce fait des recommandations de prescription et de suivi visant à minimiser le risque de survenue de méningiome s'appliquent à toute utilisation de NEXPLANON (étonogestrel).

Conformément aux recommandations de l'ANSM, après l'âge de 45 ans, la pertinence du maintien d'une contraception par l'étonogestrel doit être réévaluée et il faut éviter de prescrire des associations oestro-progestatives en relais, au regard du risque de thrombo-embolie veineuse ou artérielle associé.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1) comme traitement de première intention, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les spécialités et les dispositifs médicaux cités dans le paragraphe 2.2. En effet, ces spécialités et dispositifs médicaux, malgré un positionnement dans la stratégie thérapeutique différent pour certains en seconde intention ou traitement de recours, contribuent tous à l'objectif de santé publique selon des modalités d'administration, des durées d'efficacité et des profils de tolérance différents et de la préférence des femmes.

5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien notamment avec le risque de méningiome et de migration de l'implant.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence des grossesses non désirées et de leurs conséquences médicales et sociales importantes, avec notamment des interruptions volontaires de grossesse qui restent fréquentes (avec 243 623 IVG en 2023, soit une augmentation de 8 600 IVG par rapport à 2022),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et la qualité de vie (avec une réduction des grossesses non désirées et leurs conséquences),
 - d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation et le parcours de soins et/ou de vie pour les femmes. Toutefois un impact négatif ne peut être exclu en raison de l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation dans certaines situations d'imagerie cérébrale par IRM, ainsi que de rares cas de migration de l'implant vers les vaisseaux du bras ou de l'artère pulmonaire,
 - de l'enjeu majeur de santé publique que constitue la prévention des grossesses non planifiées par l'accès à une contraception adaptée afin de réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse,

NEXPLANON (étonogestrel) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXPLANON 68 mg (étonogestrel), implant pour usage sous-cutané, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de NEXPLANON 68 mg (étonogestrel), implant pour usage sous-cutané, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité bien établie de la contraception avec l'implant sous-cutané à base du progestatif étonogestrel, qui est le métabolite actif du désogestrel,
- que l'ANSM a considéré qu'au plan pharmacologique, le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique également à l'implant contraceptif NEXPLANON, l'étonogestrel étant le métabolite actif du désogestrel,
- du profil de tolérance du désogestrel avec un sur-risque identifié de méningiome dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée de la contraception orale à base de désogestrel (OR = 1,25 [1,10-1,42], et de l'augmentation du risque avec la durée du traitement et avec l'âge de la femme, le risque étant accru à partir de l'âge de 45 ans,
- de l'amplitude du risque de méningiome associé au désogestrel 75 µg très inférieure à celle retrouvée lors de l'étude de l'utilisation prolongée d'autres progestatifs utilisés à fortes doses

comme les acétates de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, la médrogestone et la promégestone,

la Commission considère que NEXPLANON 68 mg (étonogestrel), implant pour usage sous-cutané, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique contraceptive actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).

5.5 Population cible

La population cible de NEXPLANON (étonogestrel) correspond aux femmes souhaitant une contraception.

Il y a en France environ 14,5 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans (INSEE 2025). Lors d'une enquête conduite en 2016, plus de 7 femmes sur 10 en âge de procréer – et leurs partenaires masculins – étaient concernés par la contraception¹⁰. Cela correspond à 10,15 millions de femmes.

En 2023, le dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet est la méthode la plus utilisée (27,7 %), 26,8 % des femmes recouraient à la pilule contraceptive, et 18,6 % au préservatif ; le recours à l'implant concernant 4,4 % des utilisatrices⁸.

Cela correspond à environ 6 millions de femmes susceptibles de recourir à une contraception par pilule, stérilet ou implant, dont le choix dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

Chaque année, actuellement environ 650 000 femmes en France utilisent l'implant contraceptif NEXPLANON (étonogestrel)⁷⁶.

La population rejointe de NEXPLANON (étonogestrel) est actuellement estimée à 650 000 femmes, cependant nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser davantage la population cible de NEXPLANON (étonogestrel) au regard des alternatives disponibles.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

⁷⁶ ANSM. Utilisation des contraceptions hormonales en France : quelques chiffres. Publié le 03/10/2025.

→ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des femmes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome concernant les mesures à prendre pour l'éviter, leur détection et leur prise en charge,
- la nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'étonogestrel en respectant les recommandations de l'ANSM concernant la recherche de méningiome avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement,
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis.

NEXPLANON 68 mg, 17 décembre 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr