

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

désogestrel

ANTIGONE 75 µg,
CERAZETTE 0,075 mg,
DESOGESTREL
BIOGARAN 75 µg,
DESOGESTREL CRISTERS
75 µg, DESOGESTREL
SANDOZ 75 µg,
ELFASETTE 75 µg,
OPTIMIZETTE 75 µg,

comprimé, comprimé pelliculé

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 la « contraception orale ».****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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

Le désogestrel administré par voie orale reste une contraception hormonale pro-gestative de première intention.

Compte tenu du risque de méningiome identifié avec le désogestrel en cas d'uti-lisation prolongée et chez les femmes âgées de plus de 45 ans, des recomman-dations de prescription et de suivi visant à minimiser ce risque s'appliquent à toute utilisation du désogestrel à visée contraceptive.

	Conformément aux recommandations de l'ANSM, après l'âge de 45 ans, la pertinence du maintien d'une contraception par désogestrel 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.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'efficacité bien établie de la contraception orale à base du progestatif désogestrel, – du profil de tolérance du désogestrel avec un sur-risque identifié de méningiome intracrânien, mis en évidence dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS, associé à l'utilisation prolongée de la contraception orale à base de désogestrel 75 µg avec un OR observé de 1,25 [1,10-1,42] avec l'exposition en cours, – 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, médoroxyprogesterone, la médrogestone et la promégestone, la Commission considère qu'ANTIGONE 75 µg, CERAZETTE 0,075 mg, DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg, DESOGESTREL CRISTERS 75 µg, DESOGESTREL SANDOZ 75 µg, ELFASETTE 75 µg, OPTIMIZETTE 75 µg (désogestrel), comprimé, comprimé pelliculé, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique contraceptive actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).
Population cible	La population cible est estimée à environ 2 100 000 femmes.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	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 de désogestrel 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	6
2.1	Généralités sur la prévention des grossesses	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	12
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	13
3.3	Profil de tolérance	14
3.3.1	Risque de méningiome	14
3.3.2	Données du RCP	16
3.3.3	Plan de gestion des risques	16
3.3.4	Données du PSUR	17
3.3.5	Données de pharmacovigilance	17
3.4	Synthèse des données d'utilisation	18
3.4.1	Etude épidémiologique du GIS (ANSM-CNAM) EPI-PHARE	18
3.4.2	Données d'utilisation	19
3.5	Modification du parcours de soins	20
3.6	Programme d'études	21
4.	Discussion	21
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3	Service Médical Rendu	24
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5	Population cible	25
5.6	Demande de données	26
5.7	Autres recommandations de la Commission	26

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	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence suite à l'identification d'un risque de méningiome avec le désogestrel¹, progestatif utilisé dans la contraception (cf. paragraphe 3.3). La Commission a précédemment réévalué l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans un avis du 7 octobre 2020², l'acétate de chlormadinone (CHLORMADINONE VIATRIS) dans un avis du 12 juillet 2023³, l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) dans un avis du 12 juillet 2023⁴, la médrogestone (COLPRONE) dans un avis du 15 janvier 2025⁵, en raison du risque de méningiome identifié avec ces progestatifs.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Contraception orale », pour ANTIGONE, DESOGESTREL SANDOZ, OPTIMIZETTE : « contraception »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Désogestrel (G03AC09) ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé – Plaque(s) PVC-Aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 84 comprimé(s) (CIP : 34009 224 743 7 3) CERAZETTE 0,075 mg, comprimé pelliculé – 1 plaque(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 352 902 0 5) – 3 plaque(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 352 903 7 3) DESOGESTREL BIOGARAN 75 microgrammes, comprimé pelliculé – 1 plaque(s) PVC PVDC aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 364 8 4) – 3 plaque(s) PVC PVDC aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 365 4 5) DESOGESTREL CRISTERS 75 microgrammes, comprimé pelliculé – 3 plaque(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 300 935 3 5) DESOGESTREL SANDOZ 75 microgrammes, comprimé pelliculé – 1 plaque(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 300 555 9 5) – 3 plaque(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 300 556 0 1) ELFASETTE 75 microgrammes, comprimé

¹ 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

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

	– 1 plaquette(s) PVC PVDC aluminium avec calendrier suremballée(s)/sur-pochée(s) de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 454 6 3) – 3 plaquette(s) PVC PVDC aluminium avec calendrier suremballée(s)/sur-pochée(s) de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 454 7 0) OPTIMIZETTE 75 microgrammes, comprimé pelliculé – 3 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 274 069 8 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ANTIGONE : Besins Healthcare France CERAZETTE : Organon DESOGESTREL BIOGARAN : Biogaran DESOGESTREL CRISTERS : Cristers DESOGESTREL SANDOZ : Sandoz ELFASSETTE : Viatris Santé OPTIMIZETTE : Laboratoires Majorelle
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : ANTIGONE (procédure décentralisée) : 27/09/2012 CERAZETTE (procédure nationale) : 17/12/1999 DESOGESTREL BIOGARAN (procédure nationale) : 31/10/2012 DESOGESTREL CRISTERS (procédure nationale) : 23/05/2017 DESOGESTREL SANDOZ (procédure nationale) : 27/03/2018 ELFASSETTE (procédure décentralisée) : 10/04/2018 OPTIMIZETTE (procédure décentralisée) : 26/03/2014 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	Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, sans tenir compte de possibles saignements. Pour plus de précision, 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 : En Europe, CERAZETTE (désogestrel) est pris en charge au Royaume-Uni, en Espagne (indication AMM), en Allemagne (uniquement pour les femmes de moins de 23 ans), aux Pays-Bas (uniquement pour les femmes de moins de 21 ans), en Belgique (partiellement remboursé pour les femmes de moins de 25 ans) ; et n'est pas pris en charge en Italie. ELFASSETTE (désogestrel) est pris en charge en Allemagne. Aux Etats-Unis, ces spécialités n'ont pas d'AMM.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.

Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué les spécialités à base de désogestrel et a octroyé un SMR important et une ASMR V : – ANTIGONE (Avis du 19/02/2014) – CERAZETTE (Avis du 08/11/2000) – DESOGESTREL BIOGARAN (Avis du 03/12/2014) – DESOGESTREL CRISTERS (Avis du 19/07/2017) – DESOGESTREL SANDOZ (Avis du 03/10/2018) – ELFASSETTE (Avis du 03/02/2021) – OPTIMIZETTE (Avis du 11/06/2014)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. – Contributions de parties prenantes : contributions écrites : Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules (AMAVEA), Association Nationale des Centres d'Interruption de grossesse et de Contraception (ANCIC) – 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 souhaitées⁶. En France, en 2023, 243 623 IVG ont été réalisées, selon les sources médico-administratives, soit 8 600 de plus qu'en 2022⁷.

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 années⁶.

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 souhaitée⁸. En 2023, parmi les femmes de 18-49 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 contraception⁶. 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'utilisatrices⁶. Les ventes de pilules à base de progestatif seul ont été multipliées par 3 environ entre 2010 et 2024, avec une grande majorité de pilules au désogestrel, remboursées depuis 2014. Environ 1,3 million de femmes en France l'utilisent chaque année (source SNDS 2023)⁹.

⁶ INSERM. Contexte des Sexualités en France. 2023 rapp_CSF_web.pdf

⁷ 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

⁸ INSERM. Contraception. Publié le : 23/01/2023. <https://www.inserm.fr/dossier/contraception/>

⁹ ANSM. Utilisation des contraceptions hormonales en France : quelques chiffres. Publié le 03/10/2025.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie contraceptive repose sur plusieurs options, incluant¹⁰ :

- 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)¹¹.

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées¹². 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 2013¹³. La littérature fait état d'une possible augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel en fonction des doses d'éthinylestradiol¹¹. Les autres estroprogestatifs (dont NUVARING et ses génériques (étonogestrel/ éthinylestadiol) système de diffusion vaginal et EVRA (norelgestromine/ éthinylestradiol) 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 possible¹¹.

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

¹⁰ HAS. Document de synthèse Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles Mars 2013. Dernière modification novembre 2017

¹¹ HAS, Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG), 2019

¹² HAS. Bon usage du médicament. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération. Novembre 2012.

¹³ 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.

adulte). Les contraceptifs uniquement progestatifs peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux œstrogènes¹⁴.

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 thoracique¹¹.

La Commission de la Transparence a estimé que NEXPLANON (étonogestrel) est 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'observance¹⁵. 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)¹⁶.

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 désogestrel¹ et l'acétate de médroxyprogestérone¹⁷, 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).

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 nullipares¹⁸/nulligestes) et en l'absence de contre-indications (en particulier malformations utérines, infections en cours ou saignements inexpliqués), après avoir évalué et écarté un risque infectieux¹¹. Les contre-indications du DIU au lévonorgestrel sont les mêmes que celles des progestatifs.

¹⁴ HAS, Contraception hormonale orale : dispensation en officine, 2019 [Haute Autorité de Santé - Contraception hormonale orale : dispensation en officine](#)

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence NEXPLANON. 16 septembre 2015.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ Le RCP de MIRENA et JAYDESS précise que ces DIU ne sont pas une méthode contraceptive de 1ère intention chez les nullipares.

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 mg¹⁹, KYLEENA 19,5 mg²⁰, JAYDESS 13,5 mg²¹) 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 (éthinyloestradiol/lé- vonorgestrel) 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 micro-grammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique (norelgestromine/éthinyloestradiol) 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/éthinyloestardiol) Organon France	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 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.

¹⁹ Efficace pendant 8 ans.

²⁰ Contraception pour une durée maximale de 5 ans.

²¹ Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

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 ²² . 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 ²² . 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).
UNASERT 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter	Contraceptif intra-utérin ²² . 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.

²² Efficacité de 8 ans dans l'indication contraception.

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 ²³ . 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/éthinyloestradiol), NUVARING et ses génériques (étonogestrel/éthinylestadiol), UNASERT (lévonorgestrel). SLINDA (drospirénone), EVRA (norelgestromine/éthinyloestradiol), 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 27/11/2024²⁴.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les DIU au cuivre constituent une méthode de contraception de 1^{ère} 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 prise²⁵. 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 DIU¹¹. Le risque d'échec est plus élevé chez les jeunes. Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule 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

²³ L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans.

²⁴ ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 1/12/2025

²⁵ ANSM. Rapport Dispositifs médicaux intra utérins. Etat du marché en France en 2021. Juin 2023.

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 laboratoires ont actualisé les données de tolérance, avec notamment l'étude du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM EPI-PHARE²⁶ qui a mis en évidence le sur-risque de méningiome avec le désogestrel ; et ont fourni les données cliniques suivantes :

- Quatre publications évaluant la tolérance du désogestrel sur la base de données issues d'un même essai clinique (N° EudraCT : 2011-002396-42) de phase III, contrôlé, randomisé, en double-aveugle et double-placebo, évaluant la tolérance de la drospirénone 4 mg sur 9 cycles, en comparaison avec le désogestrel 0,075 mg :
 - 3 publications^{27, 28, 29} portant sur la tolérance liée au traitement et le profil de saignements sous drospirénone 4 mg comparé au désogestrel 0,075 mg, concluant que le désogestrel 0,075 mg est un contraceptif efficace qui entraîne davantage de saignements irréguliers que le drospirénone,
 - une publication³⁰ portant sur des effets systémiques/hormonaux (variation du taux de cholestérol, triglycérides, glucose, insuline, c-peptide et effets sur l'hémostase) observés chez les femmes sous drospirénone 4 mg comparé au désogestrel 0,075 mg,
- une étude de cohorte danoise³¹ suggère une absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux sous contraception par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale,
- une étude³² suggère que le risque d'infarctus de myocarde avec le désogestrel était inférieur à celui associé aux contraceptifs oraux de deuxième génération,

²⁶ 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.

²⁷ Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec;300(6):1805-1812. doi: 10.1007/s00404-019-05340-4. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2020 Jun;301(6):1593. doi: 10.1007/s00404-020-05544-z.

²⁸ Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. PLoS One. 2020 Jun 29;15(6):e0231856. doi: 10.1371/journal.pone.0231856.

²⁹ Pedro-Antonio Regidor, Enrico Colli & Santiago Palacios (2021) Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel, Gynecological Endocrinology, 37:12, 1121-1127, DOI: 10.1080/09513590.2021.1963432

³⁰ Palacios S, Colli E, Regidor PA. Metabolic and laboratory effects of a progestin-only pill containing drospirenone 4 mg in comparison to desogestrel 75 µg: a double-blind, double-dummy, prospective, randomised study. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2021 Dec;26(6):454-461. doi: 10.1080/13625187.2021.1957094. Epub 2021 Aug 4.

³¹ Lidegaard O, Lokkegaard E et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ, 2009 ;339 : b2890 (annexe)

³² Bea C. Tanis et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med, 2001 ; 1787 :1793 (annexe)

- une revue³³ porte sur l'association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux, dont le désogestrel, et les effets indésirables majeurs : cardiovasculaires, cancers, métaboliques, etc. avec gradation de la qualité des preuves,
- une revue³⁴ porte sur l'efficacité contraceptive (indice de Pearl), la tolérance (effets indésirables, arrêt pour effets secondaires), le profil de saignement, la sécurité cardiovasculaire de la drospirénone 4 mg en schéma 24/4 comparée au désogestrel 0,075 mg,
- une revue³⁵ porte sur les effets métaboliques des contraceptifs oraux combinés, notamment à base de désogestrel, sur les glucides, les lipides et le contenu minéral osseux,
- une méta-analyse³⁶ incluant 26 études cliniques regroupant 831 femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), a évalué les effets métaboliques des contraceptifs oraux (CO) contenant de l'acétate de cyprotérone, du désogestrel, de la drospirénone,
- une revue de la littérature³⁷ visait à évaluer l'efficacité théorique (indice de Pearl) et l'efficacité pratique des contraceptifs progestatifs oraux sur la base des données disponibles issues de la littérature internationale.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Les nouvelles publications identifiées, non décrites dans cet avis, ne remettent pas en question l'efficacité contraceptive des spécialités à base de désogestrel.

Qualité de vie

Aucune donnée d'évaluation de la qualité de vie n'a été identifiée.

³³ Brabakaran, Sharmila, Sajesh K. Veettil, Jennifer E. Kaiser, Vrosha Rau Raja Rao, Rujira Watta-nayingcharoenchai, Marikannan Maharajan, Putsarat Insin, et al. 2022. « Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies ». *JAMA Network Open* 5 (1): e2143730. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43730>.

³⁴ Kubba, Ali, Kristina Gemzell-Danielsson, Santiago Palacios, Inka Wiegatz, Giovanni Grandi, Enrico Colli, et Pedro Antonio Regidor. 2023. « The Drospirenone (DRSP)-Only Pill: Clinical Implications in the Daily Use ». *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 28 (1): 36-43. <https://doi.org/10.1080/13625187.2022.2164186>.

³⁵ Bastianelli, Carlo, Manuela Farris, Elena Rosato, Ivo Brosens, et Giuseppe Benagiano. 2017. « Pharmacodynamics of Combined Estrogen-Progestin Oral Contraceptives: 1. Effects on Metabolism ». *Expert Review of Clinical Pharmacology* 10 (3): 315-26. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1271708>.

³⁶ Amiri, Mina, Fahimeh Ramezani Tehrani, Fatemeh Nahidi, Ali Kabir, Fereidoun Azizi, et Enrico Carmina. 2017. « Effects of Oral Contraceptives on Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis Comparing Products Containing Cyproterone Acetate with Third Generation Progestins ». *Metabolism* 73 (août):22-35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.001>.

³⁷ Carmela Zuniga, Kelly Blanchard, Cynthia C. Harper et al. Effectiveness and efficacy rates of progestin-only pills: A comprehensive literature review. *Contraception* 119 (2023) 109925. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.109925>

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Risque de méningiome

3.3.1.1 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^{38, 39, 40} 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^{41, 42}.

En février 2019^{43, 44}, 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 chlormadinone (LUTERAN⁴⁵ et génériques) ou d'acétate de nomégestrol (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 nomégestrol⁴⁶ et la chlormadinone⁴⁷, 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^{48, 49}.

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 risque⁵⁰. 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.

³⁸ 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.

³⁹ 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.

⁴⁰ Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée à 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.

⁴¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

⁴² 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.

⁴³ ANSM. DPHC. Février 2019.

⁴⁴ ANSM. LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapporte>

⁴⁵ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

⁴⁶ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriome. Insuffisant : autres indications.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Publié le 02/03/2023 – Mis à jour le 26/06/2023.

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE⁵¹ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, médrogestone, médroxyprogestérone⁵² dans son utilisation contraceptive, promégestone⁵³.

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

Promégestone	Médrogestone	Chlormadnone	Médroxy-progestérone	Nomégestrol	Cyprotérone
X 2,7	X 4,1	X 5,5	X 5,6	X 7,5	X 24,5

Un travail de réévaluation⁵⁴ 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, en élaborant des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements (réalisation d'une IRM à partir d'un an d'utilisation si le traitement doit être poursuivi puis régulièrement dans la mesure où le risque augmente avec la durée de traitement, attestation annuelle d'information partagée afin de renforcer la transmission de l'information qui ne semble pas toujours être réalisée en pratique). La Commission a réévalué la spécialité COLPRONE (médrogestone) dans un avis du 15 janvier 2025⁵⁵.

Par ailleurs, dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023, les expositions à la progestérone (par voies orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité 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.

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

L'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE²⁶ 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

⁵¹ 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.

⁵² Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

⁵³ SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

⁵⁴ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

⁵⁵ 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, endométriose.

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 norgégestrol 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.

3.3.2 Données du RCP

Selon le RCP des spécialités à base de désogestrel, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50% des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100%, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20% des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents voire totalement absents.

Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5%) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids.

L'ANSM précise qu'elle va se rapprocher de l'EMA afin d'inscrire le risque de méningiome, dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et dans les notices des médicaments concernés¹.

3.3.3 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de CERAZETTE (désogestrel) (du 30/07/2010) et d'ELFASETTE (désogestrel) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Grossesses non désirées Troubles de la menstruation
Risques importants potentiels	Événements thromboemboliques veineux Accidents vasculaires cérébraux Cancer du sein
Informations manquantes	-

Le résumé des risques du PGR de DESOGESTREL CRISTERS (V1, Sep-2016) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions d'hypersensibilité Événements thromboemboliques veineux Réduction de l'efficacité contraceptive en cas d'interaction médicamenteuse avec des médicaments inducteurs d'enzymes microsomiales et du charbon médical
--------------------------------------	---

	Hypertension
Risques importants potentiels	Cancer du sein Troubles hépatiques/cancer du foie Résistance à l'insuline/tolérance au glucose Grossesses extra-utérines
Informations manquantes	Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans

Le résumé des risques du PGR de DESOGESTREL SANDOZ (version 1.1 daté du 10 avril 2015) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Troubles du cycle menstruel Augmentation de la pression artérielle Risque de grossesse extra-utérine
Risques importants potentiels	Événements thrombotiques veineux Accidents vasculaires cérébraux Cancer du sein Anomalies de la fonction hépatique/cancer du foie
Informations manquantes	Utilisation chez les adolescents de moins de 18 ans

3.3.4 Données du PSUR

Les laboratoires ont fourni le dernier PSUR disponible. Dans le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) de CERAZETTE (désogestrel) couvrant la période du 2 juillet 2016 au 1er juillet 2021, 7 notifications spontanées de méningiome ont été rapportées sur la période du 02/07/2016 au 01/07/2021, classés dans le SOC « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) » sur un total de 8 877 980 femmes-années (FA).

3.3.5 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire exploitant la spécialité DESOGESTREL BIOGARAN (désogestrel) indique que l'analyse des données globales EVDAS⁵⁶ a identifié 72 cas de méningiome en cumulatif avec désogestrel 75 µg, dont 22 cas rapportant le désogestrel 75 µg comme seul produit suspect.

L'analyse des données disponibles pour ces 22 cas, a permis d'identifier 9 cas où la relation causale entre le désogestrel 75 µg et le méningiome était possible et ne pouvait être exclue. Il s'agissait pour 8/9 cas de femmes âgées de plus de 45 ans et traitées avec désogestrel 75 µg depuis plus de 5 ans (médiane à 11 ans [5 – 20]), ce qui concorde avec les résultats de l'étude EPI-PHARE (cf. paragraphe 3.4.1).

Le laboratoire exploitant la spécialité OPTIMIZETTE (désogestrel) indique que sa base de données de pharmacovigilance recense, depuis l'AMM en date du 26/03/2014, 38 cas de méningiome associés à l'usage du désogestrel (n=3) ou OPTIMIZETTE (désogestrel) (n=35). En raison de la nature de l'effet indésirable « méningiome » il s'agit dans tous les cas de cas graves. Le premier cas de méningiome avec OPTIMIZETTE (désogestrel) date de 2017.

⁵⁶ EudraVigilance Data Analysis System : Algorithme réalisant une analyse quali-quantitative des cas individuels de pharmacovigilance (Individual Case Safety Report -ICSRs) présents dans la base de données de pharmacovigilance EudraVigilance, sous la responsabilité de l'EMA.

Le laboratoire exploitant la spécialité DESOGESTREL SANDOZ (désogestrel) indique que depuis la première autorisation de mise sur le marché en France (le 27 mars 2018) jusqu'au 25 mars 2025, trois cas graves de méningiomes ont été rapportés par des professionnels de santé (dont 2 cas spontanés et 1 issu de la littérature) ont été recensés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Etude épidémiologique du GIS (ANSM-CNAM) EPI-PHARE

L'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE ²⁶ 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 µg (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 ans⁵⁷.

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 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 méningiome 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 norgestrel 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 de l'étude concluent qu'il n'a pas été observé de sur-risque de méningiome pour le lévonogestrel combiné (150/30, 100/20, 250/50-100 µg) (OR exposition ≥ 1 an = 1,01 [0,85-1,22]) et pour le lévonogestrel 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

L'utilisation du désogestrel 75 µg en France a augmenté régulièrement depuis son remboursement, de 600 000 utilisatrices chaque trimestre en 2015 à 1 200 000 utilisatrices/trimestre environ en 2023²⁶.

Selon l'Assurance Maladie (BASE OPEN MEDIC ; dernière mise à jour 2024), l'exposition au désogestrel est la suivante :

⁵⁷ Noémie Roland, Epiphane Kolla, Bérangère 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>

Tableau 2. Récapitulatif de l'exposition patiente au désogestrel ces 5 dernières années

Année	2020	2021	2022	2023	2024
Nombre de femmes	1 814 829	1 930 917	1 994 420	2 044 053	2 070 772

Source : Open Medic (Assurance Maladie) – SNDS

Selon les données du GERS, les ventes en officine d’ANTIGONE (désogestrel) sur les 5 dernières années s’établissent à :

Tableau 3. Données de vente d’ANTIGONE

Produit	2020	2021	2022	2023	2024
ANTIGONE 75 µg CPR BT84	388 309	393 444	408 601	401 511	379 618

Selon les données du GERS, les ventes d’ELFASSETTE (désogestrel) incluant le nombre de boîtes vendues pour chacune des 2 présentations entre le 1er janvier 2024 et le 31 mai 2025 figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Données de vente de ELFASSETTE

Libellé de la présentation	2022	2023	2024	Janvier-Mai 2025
ELFASSETTE 75 µg, comprimé – B/28*1	10 891	11 626	11 933	3 904
ELFASSETTE 75 µg, comprimé – B/28*3	221 969	220 865	225 104	89 811
Total annuel	232 860	232 491	237 037	93 715

Sur une période de 10 années (2014 à 2024), 86,5 millions de plaquettes OPTIMIZETTE (désogestrel) ont été remboursées par l'assurance maladie pour un nombre de bénéficiaires annuels allant de 713 000 à 1 657 000 femmes respectivement en 2015 et 2024.

3.5 Modification du parcours de soins

Dans ses recommandations⁵⁸, l’ANSM ne préconise pas de réaliser un examen par imagerie cérébrale (IRM) de façon systématique pour les femmes sous désogestrel compte tenu du risque très faible de méningiome, 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 désogestrel, 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 2023⁵⁹.
- 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).

⁵⁸ ANSM. Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations. Publié le 20/03/2025 -mis à jour le 10/04/2025.

⁵⁹ ANSM. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque. Publié le 18/12/2023 – Mis à jour le 12/06/2025

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 fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE²⁶ sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS qui a analysé le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée de la contraception orale à base de désogestrel.

Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs²⁶

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 (1,3,4), avec une augmentation progressive de cette incidence entre 2004 et 2021. Les facteurs de risque connus des méningiomes sont le sexe féminin (sexe 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 (5–9).

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

L'étude EPI-PHARE²⁶ 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 avec un 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 de l'étude EPI-PHARE²⁶ 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 EPI-PHARE, 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 formes pharmaceutiques, les durées et les doses ne sont pas spécifiées)⁶⁰.

Sur la base des données disponibles sur le risque de méningiome avec le désogestrel, l'ANSM a prévu de modifier les RCP des spécialités concernées et une communication auprès des professionnels de santé et des femmes a été diffusée en décembre 2024⁶¹ puis mise à jour en 2025⁵⁸ pour informer sur les recommandations de bonnes pratiques d'utilisation de la contraception et de suivi des femmes sous désogestrel :

- 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 de désogestrel, 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.
- après 45 ans, la pertinence du maintien d'une contraception par désogestrel doit être réévaluée compte-tenu du risque de méningiome et il faut éviter de prescrire des associations oestro-progestatives en relais, au regard du risque de thrombo-embolie veineuse ou artérielle associé.
- le désogestrel a une AMM dans la contraception uniquement et ne doit pas être utilisé comme traitement hormonal de la ménopause.
- une IRM doit être réalisée : à l'instauration du traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque, ou 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).

⁶⁰ 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>

⁶¹ 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.

- 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 mesure de précaution, ces recommandations s'appliquent également aux pilules combinées à base de désogestrel et d'éthinylestradiol (non remboursables) ainsi qu'à l'implant contraceptif sous-cutané NEXPLANON à base d'étonogestrel, qui est un métabolite actif du désogestrel.

Par ailleurs, on ne dispose pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité avec le désogestrel susceptible de remettre en question son efficacité contraceptive. Cette pilule est un contraceptif très efficace avec un indice de Pearl à 0,4 (soit 0,4 grossesses pour 100 femmes exposées une année)²⁶.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles avec notamment 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, il est attendu un impact négatif potentiel des spécialités à base de désogestrel (CERAZETTE et ses génériques) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Compte tenu de la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome, les spécialités à base de désogestrel (CERAZETTE et ses génériques) impactent l'organisation des soins, toutefois cet impact n'a pas été quantifié.

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.

Le désogestrel administré par voie orale reste une contraception hormonale progestative de première intention.

Compte tenu du risque de méningiome identifié avec le désogestrel en cas d'utilisation prolongée et chez les femmes âgées de plus de 45 ans, des recommandations de prescription et de suivi visant à minimiser ce risque s'appliquent à toute utilisation du désogestrel à visée contraceptive.

Conformément aux recommandations de l'ANSM, après l'âge de 45 ans, la pertinence du maintien d'une contraception par désogestrel 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 avec le risque de méningiome.
- 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,
 - 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,

les spécialités à base de désogestrel, ANTIGONE 75 µg, CERAZETTE 0,075 mg, DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg, DESOGESTREL CRISTERS 75 µg, DESOGESTREL SANDOZ 75 µg, ELFASETTE 75 µg, OPTIMIZETTE 75 µg, sont susceptibles 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 ANTIGONE 75 µg, CERAZETTE 0,075 mg, DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg, DESOGESTREL CRISTERS 75 µg, DESOGESTREL SANDOZ 75 µg, ELFASETTE 75 µg et OPTIMIZETTE 75 µg (désogestrel) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CERAZETTE 0,075 mg (désogestrel) et au maintien de l'inscription des spécialités ANTIGONE 75 µg, DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg, DESOGESTREL CRISTERS 75 µg, DESOGESTREL SANDOZ 75 µg, ELFASETTE 75 µg, OPTIMIZETTE 75 µg (désogestrel) 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 orale à base du progestatif désogestrel,
- du profil de tolérance du désogestrel avec un sur-risque identifié de méningiome intracrânien, mis en évidence dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS, associé à l'utilisation prolongée de la contraception orale à base de désogestrel 75 µg avec un OR observé de 1,25 [1,10-1,42] avec l'exposition en cours,
- 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 qu'ANTIGONE 75 µg, CERAZETTE 0,075 mg, DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg, DESOGESTREL CRISTERS 75 µg, DESOGESTREL SANDOZ 75 µg, ELFASSETTE 75 µg, OPTIMIZETTE 75 µg (désogestrel), comprimé, comprimé pelliculé, n'apportent 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 des spécialités contraceptives à base de désogestrel en comprimés 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 contraception⁸. 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 (18,6 %) ; le recours à l'implant concernant 4,4 % des utilisatrices⁶.

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.

Les ventes de pilules à base de progestatif seul ont été multipliées par 3 environ entre 2010 et 2024, avec une grande majorité de pilules au désogestrel, remboursées depuis 2014. Environ 1,3 million de femmes en France l'utilisent chaque année (source SNDS 2023)⁹.

Selon les données Open Medic 2024 (source 2024)⁶², 5 784 427 boîtes de spécialités à base de désogestrel 75 µg ont été remboursées correspondant à 2 070 772 femmes.

La population cible est estimée à environ 2 100 000 femmes.

⁶² <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-depenses-beneficiaires-medicaments>

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ 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 de désogestrel 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.

→ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux présentations génériques.