

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****3 décembre 2014****DESOPOP 75 microgrammes, comprimé pelliculé****B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 268 080 3 7)****B/3 plaquettes de 28 comprimés (CIP : 34009 268 082 6 6)**

Laboratoire EFFIK SA

DCI	désogestrel
Code ATC (2013)	G03AC09 (contraceptif hormonal progestatif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception orale. »

SMR	Important
ASMR	DESOPOP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la contraception.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	1 ^{er} mars 2013 (procédure décentralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2013 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03A contraceptifs hormonaux à utilisation systémique G03AC progestatifs G03AC09 désogestrel
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DESOPOP 75 microgrammes qui est un générique de CERAZETTE, spécialité ayant sollicité une inscription en 2000, ayant obtenu un SMR important et une ASMR V (avis de la Commission du 8 novembre 2000) mais qui est restée non remboursable.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception orale. »

04 POSOLOGIE

« Voie d'administration : orale.

Comment prendre DESOPOP 75 microgrammes, comprimé pelliculé

Un comprimé par jour sans interruption à la même heure, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles.

Par la suite, un comprimé doit être pris tous les jours sans interruption, sans tenir compte de possibles saignements.

Une nouvelle plaquette doit être commencée directement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débiter DESOPOP 75 microgrammes, comprimé pelliculé

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent) :

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle menstruel de la femme (c'est à dire le premier jour des règles). Le traitement peut aussi être débuté entre le 2ème et le 5ème jour du cycle à condition d'utiliser une méthode contraceptive mécanique pendant les sept premiers jours de prise de DESOPOP.

Après un avortement du premier trimestre :

Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débiter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire.

Après un accouchement ou après un avortement du second trimestre :

Le traitement contraceptif par DESOPOP après un accouchement peut être débuté avant le retour des règles. Si plus de 21 jours se sont écoulés depuis l'accouchement, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débiter la prise de DESOPOP et une méthode contraceptive complémentaire doit être utilisée au cours de la première semaine de la prise des comprimés contraceptifs.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique grossesse et allaitement du RCP.

Comment débiter DESOPOP en relais d'autres méthodes contraceptives

Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique) :

La femme devra commencer DESOPOP de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est à dire le dernier comprimé contenant de la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, l'utilisation d'une contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

La femme peut également commencer DESOPOP au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'une méthode contraceptive mécanique est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif) :

En relais d'une pilule microprogestative, la femme pourra faire le relais n'importe quel jour (en relais de l'implant ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le jour de leur retrait; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour la prochaine injection).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de 2 comprimés en même temps. De plus, une méthode de contraception mécanique (par exemple le préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Recommandations en cas de troubles gastro-intestinaux

Dans le cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption peut ne pas être complète et des mesures de contraception supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans la rubrique 4.2 concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.

Surveillance du traitement

Avant toute prescription, il est nécessaire de recueillir les antécédents personnels et familiaux et un examen gynécologique est recommandé afin d'écartier une grossesse. Des troubles des règles, tels que oligomenorrhée ou aménorrhée doivent être recherchés avant la prescription.

L'intervalle entre les examens dépend de chaque cas individuel. S'il est possible que le traitement prescrit influence une maladie latente ou patente (voir rubrique 4.4), les examens de contrôle doivent être programmés en conséquence.

Lors de la prise régulière de DESOPOP, des saignements irréguliers peuvent apparaître. Si les saignements sont très fréquents ou irréguliers, une autre méthode de contraception doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être écartée. La gestion de l'aménorrhée lors du traitement dépend de la prise des comprimés selon les instructions ou non et peut inclure la réalisation d'un test de grossesse. Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse. Les femmes doivent être averties que DESOPOP ne protège pas du VIH (Sida) et des autres maladies sexuellement transmissibles.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les contraceptifs progestatifs oraux font partie des moyens contraceptifs les plus efficaces selon l'OMS, de même que la contraception estroprogestative orale, transdermique ou vaginale, l'implant progestatif, les dispositifs intra-utérins, les techniques de stérilisation féminine et masculine¹. Cette spécialité est un générique de CERAZETTE, contraceptif oral progestatif non remboursable. A ce jour, deux autres contraceptifs oraux progestatifs sont remboursables : OPTIMIZETTE (autre générique de CERAZETTE) et MICROVAL.

¹ Document de synthèse. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – HAS - Mars 2013 Mise à jour septembre 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de DESOPOP sont les progestatifs per os indiqués dans la contraception.

6.1.1 Contraceptifs progestatifs oraux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CERAZETTE (désogestrel) MSD FRANCE	oui	Contraception orale	08/11/2000 (inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres contraceptifs progestatifs	non
ANTIGONE (désogestrel) BESINS INTERNATIONAL	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	19/02/ 2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	non
OPTIMIZETTE (désogestrel) MAJORELLE	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	11/06/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	oui
MICROVAL (lévonorgestrel) CODEPHARMA	oui	Contraception orale	06/09/2000 (réévaluation) 01/10/2008 (RI)	Important Important	-	oui (SS seulement)

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription

Le délai de tolérance à l'oubli est de 12 heures pour CERAZETTE et ses génériques, de 3 heures pour MICROVAL.

6.1.2 Autres contraceptifs progestatifs

A titre d'information, des contraceptifs progestatifs sont utilisés par voie parentérale :

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel) :

- indication : « Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans »,
- l'implant peut être laissé en place pendant 3 ans,
- spécialité remboursable.

DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde) (médorogestérone)

- indication: « Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives »,
- spécialité remboursable

Ces progestatifs ne peuvent être considérés comme des comparateurs de DESOPOP.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont CÉRAZETTE et ses génériques et MICROVAL.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

7.1.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Belgique	Oui (24/09/2012)	Contraception orale
Espagne	Oui (03/12/2012)	Contraception orale
Grande-Bretagne	Oui (20/09/2012)	Contraception orale

7.1.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique	Oui	Contraception orale Patientes âgées de moins de 21 ans
Espagne	Oui	Contraception orale Taux de remboursement fonction des revenus (de 40 à 60%)
Royaume-Uni	Non commercialisé	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni un dossier bibliographique :

- deux publications d'études cliniques^{2,3}.
- trois publications^{4,5,6} et une méta-analyse⁷ d'études épidémiologiques concernant le risque thromboembolique veineux et artériel sous contraception progestative.

08.1 Efficacité

	Etude du « collaborative study group ² »
Type de l'étude	Etude multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Non précisées dans la publication
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité contraceptive du désogestrel 75 µg par rapport à celle du lévonorgestrel 30 µg, chez des patientes en bonne santé.
METHODE	
Critères de sélection	Femmes âgées de 18 à 45 ans Ayant des cycles normaux de 24 à 35 jours. Principaux critères de non inclusion : antécédents de grossesse extra-utérine, de maladie inflammatoire pelvienne, de kystes fonctionnels ovariens.
Cadre et lieu de l'étude	44 centres dans 6 pays : Allemagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Norvège, Finlande et Suède
Produits étudiés	Désogestrel 75 µg (CERAZETTE®) Lévonorgestrel 30 µg
Durée du traitement	13 cycles de 28 jours. Pour les femmes qui allaitaient, le traitement était instauré au moins 28 jours après l'accouchement.
Critère de jugement principal	Efficacité contraceptive évaluée par l'indice de Pearl (nombre de grossesse pour 100 années-femmes)
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon déterminée pour pouvoir suivre 500 femmes pendant un an. Cet échantillon permettait de détecter une différence d'incidence de 7% entre les deux groupes avec une puissance de 80% et un seuil de significativité de 5%
Méthode de randomisation	Non renseignée dans la publication
Méthode d'analyse des résultats	Indice de Pearl.

² Collaborative Study Group on the desogestrel-containing progestogen-only pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 1998; 3: 169-78

³ Bjarnadottir R I, Gottfredsdottir H, Sigurdardottir K, Geirsson R T, Dieben T O M. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001; 108: 1174-80

⁴ Lidegaard O, Lokkegaard E *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ, 2009 ;339 : b2890.

⁵ Lidegaard O *et al.* Risk of thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011; 343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423.

⁶ Lidegaard O *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012; 366: 2257-66

⁷ Mantha S. *et al.* Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ. 2012; 345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Au total, 989 femmes ont été incluses dans le groupe désogestrel et 331 dans le groupe lévonorgestrel. Parmi elles, 979 du groupe désogestrel et 327 du groupe lévonorgestrel ont commencé le traitement et ont été incluses dans l'analyse ; 540 femmes dans le groupe désogestrel et 198 dans le groupe lévonorgestrel ont terminé le traitement.
Durée du suivi	Non renseignée dans la publication
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes de traitement sont comparables pour l'âge (âge moyen de 29,6 ans), l'indice de masse corporelle (IMC moyen de 22,8 kg/cm ²), le nombre de grossesse (moyenne = 1,6) et les menstruations.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Trois grossesses ont été observées dans le groupe désogestrel et quatre dans le groupe lévonorgestrel, dont une grossesse extra utérine, correspondant à un indice de Pearl de 0,41 (IC 95% : [0,08 ; 1,2]) dans le groupe désogestrel et de 1,55 (IC 95% : [0,42 ; 3,96]) dans le groupe lévonorgestrel. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues d'études cliniques

Etude comparative désogestrel / lévonorgestrel administrés par voie orale².

Les arrêts de traitements ont concerné 439 femmes/979 (44,8%) dans le groupe désogestrel et 129 femmes/327 (39,4%) dans le groupe lévonorgestrel.

Les arrêts de traitements liés à des saignements irréguliers ont concerné 22,5% des femmes dans le groupe désogestrel et 18% dans le groupe lévonorgestrel.

Le profil des saignements a été analysé par périodes de 90 jours. Pendant la 1^{ère} période (J29-J118), le risque relatif de saignement sous désogestrel versus lévonorgestrel a été de 1,75 pour les saignements/spottings peu fréquents (1 ou 2 épisodes par période de référence), 1,56 pour les saignements/spottings fréquents (6 épisodes ou plus par période de référence) et 2,14 pour les saignements/spottings prolongés (épisode d'une durée supérieure à 14 jours).

Pendant la 4^{ème} période de référence (J271-J360), environ la moitié des femmes du groupe désogestrel et 10% des femmes du groupe lévonorgestrel ont eu une aménorrhée ou des saignements peu fréquents. Les principaux événements indésirables figurent dans le tableau suivant :

	désogestrel	lévonorgestrel
Evénements indésirables (% de patientes)	41,8%	41,3%
Evénements indésirables graves (% de patientes)	1,4%	1,8%
Evénements indésirables graves considérés comme liés au traitement (n)	4*	2†
Evénements indésirables les plus fréquents (% de patientes)‡		
Acné	3,1%	4,0%
Céphalées	7,5%	6,1%
Nausées	3,3%	1,5%
Mastodynies	4,0%	3,1%
Dysménorrhée	1,2%	3,4%
Vaginite	3,8%	2,8%

* : kystes ovariens ;

† : 1 kyste ovarien et 1 grossesse extra-utérine

‡ : >3% dans au moins 1 groupe de traitement

Etude comparative désogestrel administré par voie orale / dispositif intra utérin au cuivre³

Méthode :

Cette étude ouverte non randomisée avait pour but de comparer l'effet sur la lactation et la tolérance d'un contraceptif progestatif dosé à 75 µg de désogestrel et d'un dispositif intra-utérin au cuivre.

La répartition entre groupes a été déterminée par la préférence des patientes pour l'un ou l'autre des deux modes de contraception.

Un total de 42 patientes a choisi une contraception par CERAZETTE® et 41 patientes ont choisi un dispositif intra utérin : Multiload® Cu375.

La contraception était instaurée entre les 28ème et 56ème jours du post partum. La durée du traitement était de 7 cycles de 28 jours.

Des informations concernant l'enfant allaité ont été obtenues jusqu'à 2,5 ans.

Les femmes incluses étaient âgées de 18 à 40 ans, sans contre-indication à une contraception progestative ou à un dispositif intra-utérin selon le groupe, allaitant complètement leur enfant et ayant déjà allaité pendant au moins 3 mois après une précédente grossesse.

Les enfants étaient en bonne santé, nés entre 259 et 294 jours de gestation, avec un poids de naissance compris entre le 10ème et le 90ème percentile.

Le volume de lait était estimé en pesant les enfants avant et après les tétées pendant 24 heures à la fin des cycles 1 et 4. La composition du lait (triglycérides, protéines, lactose) a été analysée aux mêmes périodes.

Le passage d'étonogestrel dans le lait a été étudié chez 10 femmes en fin de cycles 1 et 4.

Résultats :

Les patientes étaient âgées en moyenne de 29 ans dans le groupe désogestrel et de 31,2 ans dans le groupe DIU. L'âge du nourrisson en début de traitement était en moyenne de 49,1 jours dans le groupe désogestrel et de 51,1 jours dans le groupe DIU.

La quantité moyenne de lait mesurée avant traitement et en fin des cycles 1 et 4 ainsi que la composition du lait étaient similaires dans les 2 groupes.

A la fin du 4ème cycle, 97% des enfants étaient nourris au sein dans le groupe désogestrel et 92% dans le groupe DIU. A la fin du 7ème cycle, 78% des enfants étaient nourris au sein dans le groupe désogestrel et 59% dans le groupe DIU.

D'après l'étude pharmacocinétique du passage d'étonogestrel dans le lait, la dose maximale calculée d'étonogestrel reçue par le nourrisson était de 0,01 à 0,05 µg/kg/jour.

Evénements indésirables :

Dans le groupe désogestrel, 6 événements indésirables (principalement des irrégularités menstruelles et des troubles gastro-intestinaux) dont 4 ayant entraîné un arrêt de traitement ont été considérés comme liés au traitement. Dans le groupe DIU, 2 événements indésirables dont 1 ayant entraîné un arrêt de traitement ont été considérés comme étant liés au traitement. La nature des événements indésirables n'a pas été détaillée dans la publication.

Chez les nouveaux nés, deux cas de congestion mammaire et un cas d'augmentation de la sudation ont été considérés comme étant liés au traitement dans le groupe désogestrel. Il n'y a pas eu d'événement indésirable considéré comme lié au traitement dans le groupe DIU.

Au cours de la surveillance à 1,5 et 2 ans, un retard mental a été diagnostiqué chez un enfant du groupe désogestrel et de l'asthme chez un enfant du groupe DIU. Ces événements indésirables n'ont pas été considérés comme liés aux traitements.

8.2.2 Données épidémiologiques

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données mettant en évidence une augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel avec le désogestrel seul par rapport à l'absence de contraception hormonale :

- Une étude de cohorte danoise⁴ effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thromboembolique veineux sous contraception hormonale. L'étude a duré de janvier 1995 à décembre 2005. La population de l'étude comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardiovasculaire. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données recueillies sur la contraception comprenaient la période

d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif) et les différentes compositions des contraceptifs oraux progestatifs (30 µg de lévonorgestrel, 350 µg de noréthistérone et 75 µg de désogestrel). L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire et le niveau d'éducation. Pour un suivi de 9 044 années-femmes, le rapport des taux d'incidence des événements thromboemboliques veineux a été de 1,10 [IC 95% : 0,35 ; 3,41]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de ce risque sous désogestrel 75 µg par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale :

- Une étude⁵ réalisée au Danemark sur la même cohorte que la précédente avait pour but d'évaluer le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux en fonction du type de progestatif et de la dose d'estrogènes. Cette cohorte a inclus toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Les données collectées concernant les contraceptifs oraux ont concerné le type de progestatif, la dose d'estrogène, la durée d'utilisation. Les cas ont été considérés comme confirmés lorsqu'ils ont été suivis d'une prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études et l'année calendaire. Pour un suivi de 29 187 années-femmes et en ne prenant en compte que les cas confirmés, le risque relatif de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux a été de 0,64 [IC 95% : 0,29 ; 1,42]. Il n'a donc pas été mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique veineux sous contraception par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.
- Une méta-analyse⁷ a étudié le risque d'événements thromboemboliques chez les femmes utilisant une contraception par progestatif seul. Le risque relatif de survenue d'un événement thromboembolique veineux a été de 0,90 [IC 95% : 0,57 ; 1,45]. Dans cette méta-analyse, il n'a pas été mis en évidence d'association entre le risque thromboembolique veineux et l'utilisation d'une contraception progestative par voie orale. Une des études incluses dans cette méta-analyse concernait le désogestrel (cf publication précédente).
- Une étude⁶ réalisée au Danemark sur la même cohorte que les deux études décrites ci-dessus avait pour but d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Les accidents ischémiques transitoires n'ont pas été inclus dans l'analyse. Seuls les premiers accidents artériels ont été inclus. Les données ont été collectées à partir du registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), du registre national des causes de décès et du registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Des informations sur la consommation de cigarettes ont été obtenues pour 480 223 femmes, correspondant à 37% de la durée totale de suivi. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études, l'année calendaire et l'existence de facteurs de risque (définis par la prise de traitements de l'hypertension, pathologie cardiaque, diabète et hyperlipidémie). Pour un suivi de 29 185 années-femmes, le risque relatif de survenue d'un accident vasculaire

cérébral ischémique a été de RR= 1,37 [IC 95% : 0,71 ; 2,63] et celui d'infarctus du myocarde de RR= 1,46 [IC 95% : 0,55 ; 3,90]. Il n'a donc pas été mis en évidence, sous contraception orale par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, d'augmentation significative du risque thrombo embolique artériel.

Ces risques n'étaient pas non plus significativement augmentés en cas de contraception par noréthindrone ou lévonorgestrel par voie orale, stérilet libérant du lévonogestrel ou implant sous cutané.

8.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un rapport périodique de Pharmacovigilance (PSUR) concernant la période du 20 septembre 2012 au 31 juillet 2013.

L'analyse réalisée dans le cadre de ce PSUR n'a pas identifié de nouvelles données cliniques susceptibles de remettre en cause le bénéfice clinique du désogestrel, ni de nouvelle alerte en termes de risques.

Au cours de cette période, une variation concernant le RCP de DESOPOP® a été déposée à la demande de l'état membre de référence afin de se conformer aux recommandations pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché en incluant des données d'efficacité et de tolérance chez les adolescents (sections 4.2. et 5.1 du RCP).

08.3 Résumé & discussion

Une étude², a comparé l'efficacité contraceptive de 75µg de désogestrel à celle de 30 µg de lévonorgestrel. L'indice de Pearl a été de 0,41 (IC 95% : [0,08 ; 1,2]) dans le groupe désogestrel et de 1,55 (IC 95% : [0,42 ; 3,96]) dans le groupe lévonorgestrel. La différence entre groupes n'est pas statistiquement significative.

Dans le groupe désogestrel par rapport au lévonorgestrel :

- Les effets indésirables y compris graves ont été du même ordre.
- Les arrêts de traitement ont été plus nombreux dans le groupe désogestrel, en particulier, ceux liés à des saignements irréguliers (22,5% vs 18%).
- Les troubles du cycle ont été plus fréquents dans le groupe désogestrel : saignements fréquents/prolongés et aménorrhées/spanioménorrhées.
- L'incidence des autres événements indésirables était comparable entre les 2 groupes.

Il n'a pas été signalé d'événement thrombo-embolique dans cette étude.

Une étude ouverte non randomisée a comparé l'effet sur la lactation d'un traitement par 75µg de désogestrel et d'un dispositif intra utérin au cuivre. A la fin du 7ème cycle, 78% des enfants étaient nourris au sein dans le groupe désogestrel et 59% dans le groupe DIU.

D'après une étude pharmacocinétique du passage d'étonogestrel dans le lait effectuée sur 10 patientes, la dose maximale calculée d'étonogestrel reçue par le nouveau-né était de 0,01 à 0,05 µg/kg/jour.

Le RCP de DESOPOP précise dans le paragraphe mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COC [contraceptifs oraux combinés] à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thrombo-emboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un estrogène ne soit pas connue, DESOPOP doit être arrêtée en cas de thrombose. L'arrêt de DESOPOP doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Les femmes ayant des antécédents de troubles thrombo-emboliques veineux doivent être averties de la possibilité d'une récurrence. »

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique avec les contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif faiblement dosé, qu'il s'agisse du désogestrel ou du lévonorgestrel par rapport à l'absence de contraception.

Ceux-ci sont néanmoins contre-indiqués en cas de thrombose veineuse évolutive.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications⁸.

Les contraceptifs progestatifs oraux, comme les contraceptifs progestatifs sous cutané et injectable, les contraceptifs estroprogestatifs oraux, vaginal et transdermique, les dispositifs intra utérins au cuivre et au lévonorgestrel et les techniques de stérilisation féminine, font partie des méthodes contraceptives disponibles les plus efficaces selon l’OMS⁹.

DESOPOP est un moyen contraceptif de première intention, notamment en post partum, en cas d’allaitement¹⁰ et dans certaines situations chez les femmes à risque cardiovasculaire¹¹.

⁸ HAS - Fiche memo – contraception : prescription et conseil chez la femme (version du 28/02/2013).

⁹ HAS – Document de synthèse – Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – mars 2013, mis à jour septembre 2013

¹⁰ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme en post partum - juillet 2013

¹¹ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme à risque cardiovasculaire – juillet 2013

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).
Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas uniquement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.
Compte tenu du fait qu'il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'impact de DESOPOP sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DESOPOP 75 µg est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DESOPOP 75 µg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la contraception.

011 POPULATION CIBLE

La proportion des femmes utilisant une contraception orale progestative faiblement dosée parmi les femmes utilisant une contraception n'est pas connue¹².
A titre indicatif, les ventes de contraceptif oraux microprogestatifs en 2012 (données GERS) ont été de 3 244 789 boîtes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « contraception » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

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

¹² Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? INED - Populations & Sociétés – N°492 – septembre 2012