

AVIS DE LA COMMISSION

7 juillet 2004

**NORLEVO 1,5 mg, comprimé**

**Boîte de 1**

**Laboratoires HRA Pharma**

lévonorgestrel

Liste I

Date de l'AMM : 19 avril 2004

Caractéristiques de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et collectivités pour les comprimés dosés à 1,5 mg qui remplacent ceux dosés à 750 µg.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Lévonorgestrel : 1,5 mg par comprimé

## 1.2. Originalité

Comprimés dosés à 1,5 mg en remplacement des comprimés dosés à 750 µg qui seront retirés du marché.

Le paragraphe posologie du RCP qui préconisait la prise de deux comprimés dosés à 750 µg espacés de 12 à 24 heures est modifié et impose maintenant une prise unique d'1,5 mg de lévonorgestrel.

## 1.3. Indication

Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive, notamment :

- rupture ou oubli d'un préservatif ;
- oubli du contraceptif oral au delà du délai maximal acceptable depuis la dernière prise ;
- expulsion d'un dispositif intra-utérin ;
- déplacement ou ablation trop précoce d'un diaphragme vaginal ou d'une cape contraceptive ;
- échec de la méthode de coït interrompu ;
- rapport sexuel pendant la période supposée fertile lors de la méthode de l'abstinence périodique (méthode des températures) ;
- viol.

## 1.4. Posologie

Le traitement nécessite la prise d'un comprimé. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.

Norlevo peut être pris à n'importe quelle période du cycle.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de Norlevo ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Cf. R.C.P.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2003)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03	:	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
A	:	Contraceptifs hormonaux à usage systémique
C	:	Progestatifs
03	:	Lévonorgestrel

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

NORLEVO 750 µg, administrable en une prise unique de deux comprimés, soit 1,5 mg (RCP du 13 février 2004), n'a pas été réexaminé par la Commission de la Transparence et est destiné à être remplacé par NORLEVO 1,5 mg.

VIKELA 750 µg, VIKELA 1,5 mg et ANTHIA 750 µg (lévonorgestrel) peuvent être administrés en une prise unique de 1,5 mg mais ne sont pas inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

TETRAGYNON est une association de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol et doit être administré en 2 comprimés à renouveler 12 heures plus tard.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études cliniques multicentriques ont été déposées. Deux études seulement concernent NORLEVO, 1,5 mg en prise unique, sous forme de deux comprimés dosés à 0,75 mg et sont détaillées ci-dessous.

Il s'agit d'études comparatives versus lévonorgestrel 0,75 mg en 2 prises, randomisées, en double aveugle, multicentriques.

Les études n'ont pas été réalisées avec le comprimé dosé à 1,5 mg et on ne dispose pas d'étude de bioéquivalence entre 2 comprimés de lévonorgestrel 750 µg et 1 comprimé de lévonorgestrel 1,5 mg.

Critère principal d'efficacité : taux de grossesse (Nb de grossesses/Nb de femmes).  
 Critère secondaire d'efficacité : pourcentage de grossesses évitées. Le nombre de grossesses attendues était calculé en fonction de la date dans le cycle à laquelle avait eu lieu le rapport non protégé.

#### 3.1. Efficacité

Nom de l'étude	Comparateurs - Effectifs	Résultats
Arowoyolu et al (Nigéria)	Prise dans les 72 h suivant un rapport non protégé. Lévonorgestrel (LNG) 0,75 mg X 2 en prise unique N=600 Versus LNG 0,75 mg X 2 en 2 prises séparées N=560	taux de grossesse LNG 1 prise : 4/573 (0,69 %) taux de grossesse LNG 2 prises : 7/545 (1,28 %) RR de grossesse : NS  grossesses évitées LNG 1 prise : 93,4 % - IC 95% [82,0 ; 97,6] grossesses évitées LNG 2 prises : 87,5 % - IC 95% [73,0 ; 94,2] p<0,05
Von Hertzen et al (OMS) (Europe et Asie)	Prise dans les 120 h suivant un rapport non protégé. LNG 0,75 mg X 2 en prise unique N=1379 Versus LNG 0,75 mg X 2 en 2 prises séparées N=1377	taux de grossesse LNG 1 prise : 20/1356 (1,47 %) taux de grossesse LNG 2 prises : 24/1356 (1,77 %) NS  grossesses évitées LNG 1 prise : 82,0 % - IC 95 % [70,9 ; 88,7] grossesses évitées LNG 2 prises : 77,4 % - IC 95 % [64,9 ; 85,4] p non disponible

NS : non significatif

En termes d'efficacité, les taux de grossesse ont été comparables les deux groupes.

### 3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les 2 études ont été les suivants :

Effets indésirables (%)	Arowoyolu et al		Von Hertzen et al (OMS)	
	LNG 1 prise N=544	LNG 2 prises N=518	LNG 1 prise N=1359	LNG 2 prises N=1361
Nausées	24,3	22,9	14	15
Vertiges	12,6	13,9	10	9
Céphalées	21,3	14,5*	10	10
Douleur abdominale	15,6	18,3	14	15
saignements	15,5	10,5	31	31
Tension mammaire	12,9	8,8*	8	8

\* p<0,05

Les céphalées et les tensions mammaires ont été plus fréquentes chez les patientes traitées en 1 prise, dans l'une des deux études.

Par ailleurs, le RCP mentionne la possibilité de grossesse ectopique.

### 3.3. Conclusion

Les études n'ont pas été réalisées avec le comprimé dosé à 1,5 mg et on ne dispose pas d'étude de bioéquivalence entre 2 comprimés de lévonorgestrel 750 µg et 1 comprimé de lévonorgestrel 1,5 mg.

En termes d'efficacité, les taux de grossesse ont été comparables, que le lévonorgestrel soit donné en une ou deux prises.

Le profil de tolérance du lévonorgestrel en une prise a été globalement comparable à celui du lévonorgestrel en deux prises. Néanmoins, dans l'une des deux études présentées, les céphalées et les tensions mammaires ont été plus fréquentes chez les patientes traitées en 1 prise.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

NORLEVO entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de NORLEVO est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse administrable en une prise.

NORLEVO présente un intérêt important en termes de santé publique.

Le service médical rendu par NORLEVO est important

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

NORLEVO 1,5 mg conserve l'amélioration du service médical rendu de NORLEVO 750 µg.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle qui ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière. La prescription et/ou la délivrance d'une contraception d'urgence doivent être l'occasion d'un conseil par un professionnel de santé et de la mise sous une contraception régulière.

Le traitement doit être pris le plus rapidement possible, si possible dans les 12 heures et au plus tard dans les 72 heures (3 jours) après le rapport non protégé.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser une contraception d'urgence plusieurs fois au cours d'un même cycle.

En cas de doute, il est impératif de vérifier l'absence de grossesse.

## **4.4. Population cible**

La population cible de NORLEVO est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 220 000 à 350 000 grossesses non désirées chaque année,
- une probabilité de grossesse après un rapport à risque de l'ordre de 30 %.

Sur ces bases, le nombre de rapports sexuels à risque serait chaque année de 733 000 à 1 167 000.

En faisant l'hypothèse qu'une femme n'a qu'un rapport sexuel à risque chaque année, la population cible annuelle de NORLEVO serait d'environ 733 000 à 1 167 000 femmes.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription de NORLEVO 1,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans les indications de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %