



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 janvier 2010

ELLAONE 30 mg, comprimé
B/1(CIP : 394 503-7)

Laboratoires HRA PHARMA

Ulipristal acétate

Code ATC (2009) : non encore attribué.
Classe pharmaco thérapeutique : G03X

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 15 mai 2009 (Procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ulipristal acétate

1.2. Originalité

Premier modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone ayant obtenu l'AMM en contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.

1.3. Indication

« Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

1.4. Posologie

« Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise d'Ellaone, un autre comprimé doit être pris.

Ellaone peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Une grossesse doit être exclue avant d'administrer Ellaone.

Insuffisance rénale ou hépatique : en l'absence d'études spécifiques, aucune recommandation posologique particulière ne peut être formulée.

Insuffisance hépatique sévère : en l'absence d'études spécifiques, Ellaone n'est pas recommandé.

Enfants et adolescentes : la sécurité et l'efficacité d'Ellaone n'ont été établies que chez les femmes âgées de 18 ans ou plus. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

Code ATC non encore attribué.

Peut être rattaché à :

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles

G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale

G03X : Autres hormones sexuelles et modulateurs

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'y a pas d'autre modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone ayant obtenu l'AMM en contraception d'urgence.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres spécialités à base lévonorgestrel indiquées dans la contraception d'urgence :

Norlevo 1,5 mg comprimé et Lévonorgestrel Biogaran 1,5 mg comprimé, indiqués en « Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

2.4. Autres moyens contraceptifs

Des dispositifs intra-utérins au cuivre (GYNELLE, MONA LISA) sont indiqués dans la « Contraception d'urgence si les rapports sexuels à risque remontent à moins de 120 heures. Il est nécessaire de tenir compte des infections pelviennes associées. »

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 3 études cliniques (dont une étude de phase II ayant utilisé une forme non micronisée dosée à 50 mg) et une méta-analyse des données de deux de ces études, dont celle ayant utilisé le dosage à 50 mg.

Seules seront prises en compte pour l'analyse d'efficacité les 2 études cliniques qui ont utilisé la forme pharmaceutique et le dosage ayant obtenu l'AMM (HRA2914-509 et HRA2914-513).

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude HRA2914-513

Méthode

Schéma de l'étude :

Etude randomisée en simple aveugle et deux groupes parallèles comparant l'efficacité et la tolérance d'ELLAONE à celles du lévonorgestrel en contraception d'urgence dans les 120 heures suivant un rapport non protégé.

Objectif principal :

Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE dans les 72 heures après un rapport non protégé est significativement plus bas que le taux attendu en l'absence de contraception (le nombre de grossesses attendu a été calculé à partir de la probabilité de conception en fonction du jour du cycle)¹.

Objectifs secondaires :

- Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE dans les 72 heures est significativement inférieur à 4% (valeur-seuil de pertinence clinique)².
- Démontrer la non-infériorité d'ELLAONE par rapport au lévonorgestrel en cas de prise dans les 72 heures et dans ce cas tester sa supériorité
- Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE dans les 120 heures est significativement plus bas que le taux attendu en l'absence de contraception.
- Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE dans les 120 heures est significativement inférieur à 4% (valeur-seuil de pertinence clinique)
- Démontrer la non-infériorité d'ELLAONE par rapport au lévonorgestrel en cas de prise dans les 120 heures et dans ce cas tester sa supériorité.

Critère de jugement :

Taux de grossesse (diagnostic par test urinaire confirmé en cas de positivité par dosage sérique des β -hCG).

Critères d'inclusion :

- Femmes âgées d'au moins 16 ans
- Ayant des cycles réguliers (24 à 35 jours)

1 Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998;57(6):363-9.

2 Le taux de grossesse attendu en l'absence de contraception d'urgence a été estimé à 8% d'après les probabilités de conception fournies par Trussell *et al* (1998) et par des études antérieures sur la contraception d'urgence (von Hertzen *et al*, 2002). Une réduction du taux de grossesse de plus de la moitié (soit 4%) est considéré comme cliniquement pertinente pour une contraception d'urgence.

- Consultant pour contraception d'urgence dans les 120 heures suivant un rapport non protégé, une rupture de préservatif ou l'échec d'une autre méthode barrière.
- Les patientes se présentant plus de 72 heures après un rapport non protégé n'étaient éligibles qu'en cas de contre-indication ou de refus de la pose d'un stérilet.

Traitements :

- Un comprimé d'ELLAONE 30 mg (ulipristal acétate) ou
- Un comprimé de Levonorgestrel 1,5 mg
- Dans les 120 heures suivant un rapport non protégé.

Méthode statistique :

- Le calcul du nombre de sujets nécessaire était fondé sur l'hypothèse de non-infériorité d'ELLAONE versus lévonorgestrel 1,5 mg pris dans les 72 heures avec les critères suivants : puissance de 85%, risque $\alpha=5\%$, non-infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio des taux de grossesse du groupe ELLAONE versus celui du groupe lévonorgestrel était inférieure à 1,6 (ce qui est équivalent à une marge de non-infériorité de 1%, pour un taux de grossesse de 1,7% après traitement par lévonorgestrel).
En prenant pour hypothèse un taux de pertues de vue de 10%, 910 patientes par groupe devaient être recrutées.
- L'objectif principal était atteint si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de grossesse observé était inférieure au taux de grossesse attendu.
- La supériorité versus lévonorgestrel était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio des taux de grossesse du groupe ELLAONE versus celui du groupe levonorgestrel était inférieure à 1.

Une analyse intermédiaire était programmée sur les données des 1 200 premières patientes traitées dans les 72 heures après un rapport non protégé et satisfaisant les critères de l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT)³. Les inclusions devaient être arrêtées si les résultats de l'analyse statistique pour le critère principal de jugement, pour la valeur-seuil cliniquement pertinente et pour la non-infériorité étaient en faveur d'ELLAONE.

Dans ces conditions, le risque alpha a été ajusté sur la réalisation de cette analyse intermédiaire.

Résultats

Population :

- Parmi les 1 200 patientes figurant dans l'analyse intermédiaire en mITT, 596 ont été traitées par ELLAONE et 604 par lévonorgestrel 1,5 mg.
- En tout, 2 221 patientes ont été incluses et traitées, 1 104 dans le groupe ELLAONE (dont 941 en mITT) et 1 117 dans le groupe lévonorgestrel (dont 958 en mITT).

Objectif principal (analyse intermédiaire en mITT sur la population traitée dans les 72 heures) :

- Le taux de grossesse observé : 1,51% (IC à 95% [0,62 ; 3,32]) a été significativement plus faible que le taux de grossesse attendu : 5,63%.

Objectifs secondaires - analyse intermédiaire en mITT sur la population traitée dans les 72 heures :

- La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de grossesse après traitement par ELLAONE était inférieure à 4%. Le taux de grossesse après prise

³ Population en intention de traiter modifiée (mITT) : les patientes devaient satisfaire aux critères suivants : avoir reçu le traitement ; avoir eu au moins 1 rapport non protégé pendant le cycle en cours avant l'inclusion ; résultat connu du test de grossesse urinaire effectué après prise du traitement (patientes non perdues de vue) ; patientes âgées de moins de 36 ans ; en cas de grossesse, celle-ci ne devait pas avoir été identifiée avant la prise du traitement (β -hCG sériques et âge gestationnel confirmé par échographie) ou être considérée comme « incompatible » avec un échec du traitement (évaluation par un Data and Safety Monitoring Board).

d'ELLAONE dans les 72 heures a donc été significativement inférieur à 4% (valeur-seuil considérée comme cliniquement pertinente pour une contraception d'urgence).

- L'odds ratio des taux de grossesse du groupe ELLAONE versus celui du groupe lévonorgestrel est 0,53 (IC à 95% [0,20 ; 1,44]). Sa limite supérieure est donc au-dessous du seuil de non-infériorité (1,6).

Objectifs secondaires - (analyse finale en mITT sur la population traitée dans les 120 heures) :

- Le taux de grossesse observé a été 1,60% (IC à 95% [0,93 ; 2,67]) ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieur au taux de grossesse attendu : 5,72%.

Les principaux résultats de l'ensemble de l'étude figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : résultats d'efficacité pour une administration entre 0 et 120 h, analyse en mITT

	Taux de grossesse [IC 95%] (n patientes)		Odds ratio [IC 95%]
	ELLAONE	Levonorgestrel	
0-72 h – analyse intermédiaire (n=1 200)	1,51% [0,62 ; 3,32] (n=596)	2,81% [1,54 ; 4,97] (n=604)	0,53% [0,20 ; 1,44]
0 - 72 h - analyse finale (n=1 694)	1,78% [1,04 ; 2,98] (n=843)	2,59% [1,68 ; 3,94] (n=851)	0,68% [0,35 ; 1,31]
0 -120 h - analyse finale (n=1 893)	1,60% [0,93 ; 2,67] (n=939)	2,62% [1,75 ; 3,89] (n=954)	0,59% [0,31 ; 1,14]

3.1.2 Etude HRA2914-509

Méthode

Schéma de l'étude :

Etude prospective non comparative

Objectif principal :

Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE entre 48 et 120 heures après un rapport non protégé est significativement inférieur au taux attendu en l'absence de contraception d'urgence.

Objectifs secondaires :

- Démontrer que le taux de grossesse après prise d'ELLAONE entre 48 et 120 heures est significativement inférieur à 4% (valeur-seuil considérée de pertinence clinique).
- Analyse du taux de grossesse en fonction du délai de prise d'ELLAONE.

Critère de jugement :

Taux de grossesse (diagnostic par test urinaire confirmé en cas de positivité par dosage sérique des β -hCG).

Critères d'inclusion :

- Femmes âgées d'au moins 18 ans
- Ayant des cycles réguliers (24 à 35 jours)
- Consultant pour contraception d'urgence dans les 48 à 120 heures suivant un rapport non protégé, une rupture de préservatif ou l'échec d'une autre méthode barrière.

Traitement :

Un comprimé d'ELLAONE 30 mg (ulipristal acétate)

Méthode statistique

- Le nombre de sujets nécessaires pour l'analyse des objectifs principal et secondaires a été calculé à l'aide des hypothèses suivantes : puissance de 80% ; taux de grossesse cliniquement pertinent après contraception d'urgence inférieur à 4% ; taux de grossesse de 2,5% sous traitement (administration d'ELLAONE dans les 48 à 120 heures).

Selon ces critères, 1 200 patientes devaient être recrutées pour que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de grossesse soit inférieure à 4%. Dans l'hypothèse d'un taux de pertues de vue de 10% le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 1320 patientes.

- L'objectif principal était atteint si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de grossesse observé était inférieure au taux de grossesse attendu (calculé à partir de la probabilité de conception en fonction du jour du cycle).

Une analyse intermédiaire a été programmée sur les données des 900 premières patientes satisfaisant les critères de l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT)⁴.

Un ajustement du risque α a été effectué pour les analyses intermédiaire et finale de l'objectif principal.

Résultats

Population :

Au total, 1 533 patientes ont été traitées et 1 241 ont été incluses dans la population en intention de traiter modifiée.

Objectif principal (analyse en mITT)

En analyse intermédiaire, sur 900 patientes, le taux de grossesse observé a été 2,22% [IC 95% ; 1,29 - 3,73], significativement inférieur au taux de grossesse attendu : 5,51%.

En analyse finale, le taux de grossesse (n=26) observé a été 2,10% [IC 95% ; 1,41 - 3,10], significativement inférieur au taux de grossesse attendu : 5,53%.

Objectifs secondaires (analyse en mITT)

- La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de grossesse après traitement par ELLAONE était inférieure à 4% (valeur-seuil considérée comme cliniquement pertinente pour une contraception d'urgence).
- Les taux de grossesse en fonction du délai de prise d'ELLAONE figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Taux de grossesse en fonction du délai de prise d'ELLAONE.

Délai de prise (heures)	48-72	73-96	97-120	Total (48-120)
n patientes	693	390	158	1 241
n grossesses	16	8	2	26
Taux de grossesse (%)	2,30	2,04	1,26	2,10

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude HRA2914-513

Au total, 2 221 patientes ont reçu le traitement, 1 104 dans le groupe ELLAONE et 1 117 dans le groupe lévonorgestrel. Les événements indésirables les plus fréquemment observés figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : événements indésirables les plus fréquents

événements indésirables (% de patientes)	ELLAONE (n=1 104)	Lévonorgestrel (n=1 117)
céphalées	19,3	18,9
dysménorrhée	12,9	14,3
nausées	12,8	11,3
douleurs abdominales	5,1	6,7
vertiges	5,2	4,9
fatigue	5,5	3,9

4 Population en intention de traiter modifiée (mITT)

Les patientes devaient satisfaire aux critères suivants : avoir reçu le traitement ; avoir eu au moins 1 rapport non protégé pendant le cycle en cours avant l'inclusion ; participer à l'étude pour la première fois ; résultat connu du test de grossesse urinaire effectué après prise du traitement (patiente non perdue de vue) ; être âgée de moins de 36 ans ; en cas de grossesse, celle-ci ne devait pas avoir été identifiée avant la prise du traitement (β -hCG sériques et âge gestationnel confirmé par échographie) ou être considérée comme « incompatible » avec un échec du traitement (évaluation par un Data and Safety Monitoring Board).

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement dans 44,8% des cas après prise d'ELLAONE, et dans 46,2% des cas après prise de lévonorgestrel. Les effets indésirables les plus fréquemment observés figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables (% de patientes)	ELLAONE (n=1 104)	Lévonorgestrel (n=1 117)
Nausées	9,4	8,1
Céphalées	8,4	7,5
Dysménorrhée	7,0	8,4
Vertiges	3,1	3,0

Sept événements indésirables graves ont été observés : 3 dans le groupe ELLAONE, 4 dans le groupe lévonorgestrel. Dans chaque groupe un événement indésirable grave a été considéré possiblement lié au traitement : vertige dans le groupe ELLAONE, grossesse molaire dans le groupe lévonorgestrel.

Effet sur le cycle menstruel

La durée moyenne du cycle a été de 30,8 jours dans le groupe ELLAONE soit une augmentation moyenne de 2,1 jours par rapport à la durée habituelle ; dans le groupe lévonorgestrel la durée moyenne du cycle a été de 27,5 jours soit une diminution moyenne de 1,2 jour par rapport à la durée habituelle.

La durée du cycle a été modifiée de 7 jours ou moins pour 82,5% des patientes du groupe ELLAONE et pour 90% des patientes du groupe lévonorgestrel. Elle a été modifiée de plus de 20 jours pour 2,7 % des patientes du groupe ELLAONE et pour 1,2% des patientes du groupe Lévonorgestrel.

Des saignements intermenstruels sont survenus chez 8,6% des patientes du groupe ELLAONE et 10,5% du groupe lévonorgestrel.

3.2.2 Etude HRA2914-509

Au total, 1 533 patientes ont reçu le traitement au moins une fois pendant l'étude. Un événement indésirable grave a été observé. Il a été considéré non lié au traitement

Les événements indésirables les plus fréquemment observés figurent dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : événements indésirables les plus fréquents

Evénements indésirables (% de patientes)	ELLAONE (n=1 533)
Céphalées	17,5
Nausées	12,2
Douleurs abdominales	11,7
Dysménorrhée	6,7
Fatigue	5,6
Vertiges	5,4
Douleurs pelviennes	3,8

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement dans 49,6% des cas. Les effets indésirables les plus fréquemment observés figurent dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables (% de patientes)	ELLAONE (n=1 533)
Céphalées	9,3%
Nausées	9,2%
Douleurs abdominales	6,8%
Dysménorrhée	4,1%
Vertiges	3,5%
Fatigue	3,4%

Effet sur le cycle menstruel

La durée moyenne du cycle a été de 31,8 jours, soit une augmentation moyenne de 2,9 jours par rapport à la durée habituelle.

La durée du cycle a été modifiée de 7 jours ou moins pour 80,8% des patientes. Elle a été modifiée de plus de 20 jours pour 5,1 % des patientes.

Des saignements intermenstruels sont survenus chez 8,7% des patientes.

3.2.3 Plan de gestion de risque européen :

Ce plan a pour but de collecter les données concernant l'effet d'ELLAONE sur le déroulement des grossesses exposées (non connues au moment de la prise ou échecs du traitement), l'effet sur le foetus, l'effet en cours d'allaitement et l'utilisation du produit hors AMM. Ce plan comprend :

- La mise en place d'un registre des grossesses dont le but est de collecter toutes les données concernant l'issue des grossesses exposées à ELLAONE. Les données seront analysées dans les rapports périodiques de sécurité (PSUR). Ce registre doit débuter au moment de la mise sur le marché.
- Une étude de toxicité péri et post natale chez le rat avec étude de l'excrétion dans le lait.
- Une étude pharmacocinétique chez la femme en période d'allaitement (en fonction des résultats de l'étude précédente).
- Une étude observationnelle dans le cadre du Plan d'Investigation pédiatrique pour étudier la sécurité d'Ellaone chez les femmes de moins de 18 ans.
- Un suivi clinique des grossesses dans la pratique de 1 000 prescripteurs ciblés.
- Une étude sur registres de prescriptions pour identifier les utilisations hors AMM.

3.3. Conclusion

Dans l'étude HRA2914-513, le taux de grossesse observé sous ELLAONE a été significativement inférieur au taux de grossesse attendu et à la valeur-seuil de 4% (considérée comme cliniquement pertinente pour une contraception d'urgence) pour les périodes 0-72 heures et 0-120 heures. Cette étude a conclu à la non-infériorité d'ELLAONE par rapport au lévonorgestrel pour la période 0-72 heures et pour la période 0-120 heures.

L'étude HRA2914-509 qui ne comportait pas de comparaison avec un traitement de référence a montré une différence significative en faveur d'ELLAONE entre le taux de grossesse observé et le taux de grossesse attendu, d'une part, entre le taux de grossesse observé et la valeur-seuil de 4%, d'autre part, lors d'un traitement par ELLAONE pris entre 48 et 120 heures après un rapport non protégé.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques ont été des céphalées, nausées, douleurs abdominales, dysménorrhée, vertiges, fatigue.

Un plan de gestion de risque européen a pour but de collecter les données concernant l'effet d'ELLAONE sur le déroulement des grossesses exposées (non connues au moment de la prise ou échecs du traitement), l'effet sur le foetus, l'effet en cours d'allaitement et l'utilisation du produit hors AMM.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

ELLAONE entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique

En France, une grossesse sur trois serait non désirée⁵ et on estime à 200 000 environ le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées chaque année⁶.

Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associé, le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme **important**.

Assurer un accès à une contraception adaptée dont la contraception d'urgence et réduire la fréquence des IVG (notamment chez les jeunes femmes) sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique.

Malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées⁷, et au vu de la stabilité du nombre d'IVG pratiquées ces dernières années voire de l'augmentation des IVG constatée chez les mineures et les 18-19 ans⁵, il existe un besoin de santé publique.

La réponse à ce besoin passe avant tout par une meilleure information sur les moyens de contraception disponibles et sur leur utilisation. EllaOne, en permettant une utilisation de la contraception d'urgence jusqu'à 5 jours après un rapport à risque, est susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, la nécessité d'une prescription médicale pourrait être un frein à l'accès d'Ellaone par rapport à Norlevo, notamment pour les moins de 19 ans.

Au vu des données disponibles et compte tenu des limites des essais cliniques présentés (un seul essai Ellaone 30 mg versus comparateur actif, multiplicité des critères étudiés), seul un impact théorique **faible** est attendu pour la spécialité EllaOne.

Toutefois, la transposabilité des résultats est non assurée du fait des conditions optimisées de prise en charge des femmes dans le contexte des essais et du nombre majoritairement limité de données chez les moins de 18 ans.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ELLAONE. Cet intérêt ne peut être que **faible**.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques (Norlevo 1,5 mg, Lévonorgestrel Biogaran 1,5 mg, DIU au cuivre).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

5 Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

6 Vilain A. Les IVG en 2006. Etudes et résultats de la DREES n° 659, septembre 2008.

7 Lydié N, Léon C. contraception, pilule du lendemain et interruption volontaire de grossesse. In guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Premiers résultats : p 103-108

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ellaone ayant démontré une efficacité statistiquement significative par rapport à la valeur-seuil de 4%,(considérée comme cliniquement pertinente pour une contraception d'urgence) et au taux de grossesses attendu sur la période de 0 à 120 heures suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive, ELLAONE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à NORLEVO.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

La contraception d'urgence désigne les méthodes contraceptives qu'une femme peut utiliser pour prévenir la survenue d'une grossesse après un rapport non protégé (absence de contraception ou échec d'une méthode contraceptive, comme la rupture d'un préservatif). Elle fait appel au dispositif intra utérin (DIU) au cuivre ou à la contraception d'urgence hormonale : lévonorgestrel et désormais ulipristal

La contraception d'urgence hormonale progestative (lévonorgestrel) est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée plus précocement après le rapport non protégé. Le DIU au cuivre a un taux d'échec dans le cadre d'une utilisation post-coïtale de 0,1 à 0,2 %, avec un délai de pose possible jusqu'à 5 jours après la date estimée de l'ovulation. Le DIU au cuivre est donc la méthode la plus efficace en cas de rapport non protégé mais il est moins accessible (pose en consultation médicale) que la contraception d'urgence par lévonorgestrel qui est obtenue sans ordonnance et de manière anonyme en pharmacie (où elle est gratuite pour les mineures qui en font la demande), en centre de planification familiale ou dans les infirmeries scolaires⁸.

L'utilisation d'ELLAONE nécessite une prescription médicale, ce qui la rend moins accessible que la contraception d'urgence par lévonorgestrel.

A la suite d'une contraception d'urgence hormonale, il est recommandé de conseiller à la femme :

- d'adopter une méthode contraceptive efficace (préservatifs) jusqu'à la fin du cycle en cours ;
- de réaliser un test de grossesse si les règles ne surviennent pas dans les 5 à 7 jours après la date attendue ou en cas de saignements anormaux à la date prévue des règles ou de signes évocateurs
- de n'envisager la contraception d'urgence hormonale qu'en tant que méthode passerelle. En effet, l'utilisation opportuniste et répétitive de la contraception d'urgence hormonale en tant que seule méthode contraceptive est nettement moins efficace qu'une méthode continue et est associée à une incidence élevée d'effets indésirables, notamment de perturbations du cycle menstruel (70 % des cas). En cas de difficultés d'observance, il est recommandé de privilégier une méthode continue non sujette aux variations d'observance (DIU, implants hormonaux, etc.). En cas de rapports espacés, il est recommandé de discuter de manière comparative des avantages des méthodes continues et discontinues⁸.

Lors de la prescription et de la délivrance de la contraception, il est recommandé d'informer la femme préventivement de ces possibilités de rattrapage en cas de rapport non protégé, de leur efficacité et des conditions à leur accès. Pareillement, lorsqu'une femme ou une adolescente se présente en vue de se renseigner sur les méthodes de contraception d'urgence ou qu'elle évoque un rapport non protégé, un défaut d'observance de sa méthode contraceptive ou la volonté de recourir à une méthode de contraception d'urgence, il est recommandé qu'elle soit informée des différentes possibilités de rattrapage, de leur efficacité et des différentes conditions d'accès à ces méthodes⁸.

8 Afssaps - Anaes – Inpes. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004.

ELLAONE se liant aux récepteurs de la progestérone est susceptible de réduire l'action d'une contraception hormonale régulière par contraceptif combiné ou par progestatif seul. Il est par conséquent recommandé, après une contraception d'urgence, que les rapports sexuels ultérieurs soient protégés par une méthode de contraception barrière fiable jusqu'au début des règles suivantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois ELLAONE au cours d'un même cycle menstruel ni de l'utiliser simultanément avec le lévonorgestrel dans le cadre d'une contraception d'urgence (cf RCP).

D'autre part, la sécurité et l'efficacité d'ELLAONE n'ont été établies que chez les femmes âgées de 18 ans ou plus (cf RCP). Son utilisation chez des femmes atteintes d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un glucocorticoïde oral n'est pas recommandée.

4.4. Population cible

La population cible de la contraception d'urgence représente l'ensemble des femmes en âge de procréer, qui ne souhaitent pas être enceintes et qui se trouvent à risque de grossesse suite à un rapport non protégé consécutif à un échec de leur méthode de contraception habituelle ou à l'absence de contraception.

Le nombre d'interruptions volontaires de grossesses était de 210 000 en 2006.⁹

Six grossesses non prévues sur 10 se termineraient par une IVG¹⁰ ; il y aurait donc environ 350 000 grossesses non prévues par an en France.

La probabilité de grossesse après un rapport à risque serait de l'ordre de 8 %.

Sur ces bases, le nombre de rapports sexuels à risque serait chaque année de l'ordre de 4 400 000.

La population cible annuelle de Ellaone serait donc d'environ 4 400 000 femmes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription 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 l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

⁹ DREES - Etudes et résultats n°659 – septembre 20 08.

¹⁰ Bajos N., Moreau C., *et al.* Why has the number of abortions not declined in France over the past 30 years ?- Populations et sociétés n°407- décembre 2004