



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 septembre 2010

LOVAVULO GÉ 20 µg/100 µg, comprimé pelliculé

Plaquette de 21, B/1 (CIP : 391 023-4)

Plaquette de 21, B/3 (CIP : 391 080-8)

Laboratoires CODEPHARMA

Ethinylestradiol 20 µg/ lévonorgestrel 100 µg

Liste I

Code ATC (2010) : G03AA07

Date de l'AMM : 8 juin 2010 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ethinylestradiol 20 µg/ lévonorgestrel 100 µg

1.2. Indication

« Contraception orale »

1.3. Posologie et mode d'administration

«Voie d'administration : voie orale

Comment prendre LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle une hémorragie de privation se produit habituellement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas terminé avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois).

Le premier comprimé doit être pris le 1^{er} jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles).

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

La femme doit commencer à prendre LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif oral précédent.

Dans le cas de l'anneau vaginal ou dispositif transdermique, la femme doit commencer LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

La femme peut commencer à prendre les comprimés de LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant,

si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

Cas d'oubli d'un comprimé

Si la femme prend un comprimé avec un retard de moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée, l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique « conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans respecter d'intervalle libre sans comprimé. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé peut ensuite être repris de façon régulière après l'intervalle libre de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de spottings lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

G	: Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	: Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03A	: Contraceptifs hormonaux à usage systémique
G03AA	: Progestatifs et estrogènes en association fixe
G03AA07	: Lévonorgestrel et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables.

Contraceptifs estroprogestatifs oraux :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération		
Noréthistérone acétate/éthinyloestradiol	Biphasique : 30 et 40 µg (remboursable)	MINIPHASE
Noréthistérone/éthinyloestradiol	Monophasique : 35 µg (non remboursable)	ORHO-NOVUM
	Triphasique (progestatif) : 35 µg (remboursable)	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)		
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL GE
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY GE, AMARANCE
Norgestrel/éthinyloestradiol	Monophasique : 50 µg	STEDIRIL
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (remboursables)		
Désogestrel/éthinyloestradiol	30 µg	VARNOLINE CONTINU
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (non remboursables)		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	CYCLEANE 20 µg, MERCILON, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/ 20 µg
	30 µg	CYCLEANE 30 µg, VARNOLINE Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/ 30 µg
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	15 µg	MELODIA, MINESSE
	20 µg	MELIANE, CARLIN 75 µg/20 µg, FELIXITA 75 µg/20 µg, HARMONET, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, BIOGARAN, EG, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	30 µg	MINULET, MONEVA, CARLIN, FELIXITA 75 µg/30 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, BIOGARAN, EG, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV
	Triphasique (pour le progestatif) 35 µg	TRICILEST, TRIAFEMI
Autres contraceptifs estroprogestatifs (non remboursables)		
Chlormadinone acétate /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	30 µg	JASMINE
	20 µg	JASMINELLE, JASMINELLE CONTINU, YAZ
DiénoGEST/valérate d'estradiol	2 mg	CLIMODIENE
	3mg/2mg/1mg Biphasique pour le progestatif	QLAIRA

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- Autres contraceptifs estroprogestatifs :
 - o EVRA, dispositif transdermique (norelgestromine/éthinyloestradiol) (non remboursable)
 - o NUVARING, système de diffusion vaginal (étonogestrel/éthinyloestradiol) (non remboursable)
- Contraceptifs uniquement progestatifs

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dispositifs intra-utérins, spermicides.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 8 publications dont une concernant uniquement la tolérance

- Une de ces études n'a pas été prise en compte car elle concernait un sous groupe d'une des études analysées ;
- Certaines des études analysées ont utilisé une spécialité de même composition que LOVAVULO GÉ mais comportant 7 comprimés placebo supplémentaires.

3.1. Efficacité

Les données concernant les études d'efficacité figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : études d'efficacité

Etude	Méthode	Critères de jugement	Résultat
Endrikat <i>et al</i> ¹	- Etude ouverte, randomisée*, en 3 groupes parallèles : 1) 20 µg EE/100 µg LNG (n=380 - 4 341 cycles) (âge moyen: 25,3 ans) 2) 20 µg EE/500 µg NET (n=255 - 2 698 cycles) (âge moyen: 25,4 ans) 3) 30 µg EE/150 µg LNG (n=125 - 1 505 cycles) (âge moyen: 26,1 ans) - Femmes de 18-35 ans - Durée du traitement : 13 cycles	- Indice de Pearl	1) 0,9 2) 1,9 3) 0
Bannemerschult <i>et al</i> ²	- Etude non comparative (n=805 - 4 400 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Age moyen : 25,6 ans (18 à 36) - Cycles réguliers de 28 ± 5 jours - Durée du traitement : 6 cycles	- Indice de Pearl	0,29†
Archer <i>et al</i> ³	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Age moyen : 27,2 ans (17 à 49) - Cycles réguliers de 25 à 31 jours ou post abortum ou post partum - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Fin de l'étude lorsque ≥ 20 000 cycles analysables - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- Indice de Pearl	0,88‡
Boerrigter P <i>et al</i> ⁴	- Etude non comparative (n=1 560 – 8016 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo (n=755) § - Age moyen : 26 ans (18 à 39) - Cycles réguliers - Durée du traitement : 6 cycles	- Indice de Pearl	0,65
Hite <i>et al</i> ⁵	- Etude observationnelle non comparative (n=12 843 - 70 796 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Femmes souhaitant une contraception pour au moins 6 mois - Age moyen : 24,1 ans - Durée du traitement : 6 cycles	- Indice de Pearl	0,44¶

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; * : randomisation 3/2/1 ; † : 1 grossesse ; ‡ : 18 grossesses ; § : les patientes incluses en Allemagne n'ont pas eu de comprimés placebo, contrairement à celles incluses aux USA ; || : 4 grossesses ; ¶ : 24 grossesses

L'indice de Pearl figurant dans le RCP de cette spécialité est de 0,69.

1 Endrikat J, Hite R *et al*. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. *Contraception* 2001;64:3-10

2 Bannemerschult R, Hanker J P *et al*. A multicenter , uncontrolled clinical investigation of the contraceptive efficacy, cycle control and safety of a new low dose oral contraceptive containing 20 µg ethinyl estradiol and 100 µg levonorgestrel over six treatment cycles. *Contraception* 1997; 56: 285-90

3 Archer DF, Maheux R *et al*. Efficacy and safety of a low- dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse). North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 39-44.

4 Boerrigter P, Ellman H *et al*. *International clinical experience with a new low dose monophasic oral contraceptive containing levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg*. *Clin ther* 1999; 21: 118-27

5 Hite R C, Bannemerschult R *et al*. Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 100 µg levonorgestrel (Miranova) in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:7-13

3.2. Tolérance

Les données concernant la tolérance figurent dans les *tableaux 2 et 3*.

Tableau 2 : Contrôle du cycle

Etude	Méthode	Critères de jugement	Résultat
Endrikat <i>et al</i>	- Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles : 1. 20 µg EE/100 µg LNG (n=380) (âge moyen: 25,3 ans) 2. 20 µg EE/500 µg NET (n=255) (âge moyen: 25,4 ans) 3. 30 µg EE/150 µg LNG (n=125) (âge moyen: 26,1 ans) - Durée du traitement : 13 cycles	- % de femmes ayant au moins un saignement intermenstruel pendant les cycles 2 à 7 - % de cycles sans saignement intermenstruel - % de femmes ayant eu une aménorrhée pendant l'étude	1. 43,9% 2. 72,7% 3. 15,7% 1. 87% 2. 67,6% 3. 95,9% 1. 7,1% 2. 20,6% 3. 0,9%
Bannemerschult <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=805 - 4 400 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Durée du traitement : 6 cycles	- % de femmes ayant au moins un saignement intermenstruel - % de cycles sans saignement intermenstruel - % de femmes ayant eu une aménorrhée pendant l'étude - % de cycles avec aménorrhée	1 ^{er} cycle : 25,8% ; 5 ^{ème} cycle : 8,4% 81,7% 1 cycle : 15,3% ; 2 cycles : 4,1% ; > 2 cycles : 1,7% 1 ^{er} cycle : 9,7% 6 ^{ème} cycle : 2,4%
Archer <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- % de cycles avec saignement intercurrent et/ou spottings - % de cycles avec aménorrhée - % de cycles sans saignement intermenstruel	23,1% 1,9% 79%
Boerrigter P <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 560 - 8016 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo (n=755) - Durée du traitement : 6 cycles	- % de cycles avec aménorrhée - % de femmes ayant eu au moins 1 saignement intercurrent	7,1% 54,9%
Hite <i>et al</i>	- Etude observationnelle non comparative (n=12 843). - Durée du traitement : 6 cycles	- % de femmes ayant eu - des saignements intercurrents - une aménorrhée - taux de sorties d'essais pour : - saignements intercurrents - métrorragies	1 ^{er} cycle : 30,4% 6 ^{ème} cycle : 6% 1,1% 3,4% 1,8%
Winkler <i>et al</i> ⁶	Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles : 1. 20 µg EE/100 µg LNG (n=498) (âge moyen: 28 ans ; 18-45) 2. 20 µg EE/150 µg DSG (n=500) (âge moyen: 28 ans ; 18-45) - Cycles de 24 à 35 jours - durée du traitement : 6 cycles	Nombre moyen de jours de saignement / spottings / cycle pendant les cycles 2 à 6 - % de cycles avec aménorrhée - irrégularités menstruelles (% de femmes traitées) Arrêts de traitements pour troubles du cycle (saignements ou aménorrhée)	1. 0,63 2. 0,48 1. 6% 2. 4% 1. 3,8% 2. 1,8% 1. n=13 2. n=3

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; DSG : désogestrel

6 Winkler UH, Ferguson H. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-476

Tableau 3 : autres données de tolérance

Etude	Méthode	Evénements indésirables	Résultat
Endrikat <i>et al</i>	<p>- Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG (n=380) 20 µg EE/500 µg NET (n=255) 30 µg EE/150 µg LNG (n=125) <p>- Durée du traitement : 13 cycles</p>	<p>Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées)</p> <p>Taux de sorties d'essai pour événement indésirable</p> <p>Sortie d'essai pour effet indésirable grave (n)</p>	<p>Céphalées</p> <ol style="list-style-type: none"> 18,4% ; 20,4% 16% <p>Mastodynies</p> <ol style="list-style-type: none"> 8,2% 13,7% 8,8% <p>Nausées</p> <ol style="list-style-type: none"> 7,6 8,2 6,4 <p>1. 7%</p> <p>2. 18%</p> <p>3. 4%</p> <p>n=1 – (kyste ovarien opéré- groupe 2)</p>
Bannemerschult <i>et al</i>	<p>- Etude non comparative (n=820)</p> <p>- traitement : 20 µg EE/100 µg LNG</p> <p>- Durée du traitement : 6 cycles</p>	Sorties d'essai pour événement indésirable	8,4% : le plus souvent pour saignements intermenstruels (n=33), nausées (n=7), prise de poids (n=7)
Archer <i>et al</i>	<p>- Etude non comparative (n=1 708)</p> <p>- traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo</p> <p>- Durée du traitement : jusqu'à 3 ans</p> <p>- Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives</p>	<p>Sorties d'essai pour événement indésirable (% des femmes traitées)</p> <p>Evénement indésirable grave</p>	<p>- 17%, dont :</p> <p>2% : céphalées, métrorragies</p> <p>>1% hypertension, migraine, nausée, hypercholestérolémie, prise de poids, dépression, labilité émotionnelle, diminution de la libido, acné, aménorrhée, ménorragies, métrorragies</p> <p>- Infarctus du myocarde</p>
Boerrigter P <i>et al</i>	<p>- Etude non comparative (n=1 575)</p> <p>- traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo (n=755)</p> <p>- Durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées)</p> <p>Sorties d'essai pour événement indésirable (% des femmes traitées)</p> <p>Effets indésirables graves</p>	<p>Céphalées : 9,6%</p> <p>Tension mammaire : 7,5%</p> <p>6,6% dont : saignement intermenstruel (2,6%), nausées (0,8%)</p> <p>Fibrome utérin, cholécystectomie</p>
Hite <i>et al</i>	<p>- Etude observationnelle non comparative (n=12 843).</p> <p>- Durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>% de femmes ayant eu au moins 1 effet indésirable</p> <p>Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> saignements intercurrents, métrorragies (cf <i>tableau 2</i>) céphalées <p>taux de sorties d'essai pour kyste ovarien</p> <p>Effets indésirables graves</p>	<p>12,3%</p> <p>1,3%</p> <p>0,15%</p> <p>0,19%</p> <p>1 thrombose veineuse pelvienne</p> <p>1 infarctus de la valve occipitale gauche</p>
Winkler <i>et al</i>	<p>Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 20 µg EE/100 µg LNG (n=498) 20 µg EE/150 µg DSG (n=500) <p>- durée du traitement : 6 cycles</p>	<p>Sorties d'essai pour événement indésirable (sauf troubles du cycle)</p> <p>Effet indésirable le plus fréquent (% de femmes traitées)</p>	<ol style="list-style-type: none"> n=7 n=16 <p>céphalées (1 : 2,4% ; 2 : 4%)</p>

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; NET : noréthisterone ; DSG : désogestrel

Tableau 3 : autres données de tolérance (suite)

Coney <i>et al</i> ⁷	Etudes en double aveugle versus placebo‡ 1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=349) (âge moyen: 26,5 ans ± 7,3†) 2. placebo (n=355) (âge moyen: 26,9 ± 7,4†) - durée du traitement : 6 cycles	Variation de poids en fin d'étude §	1. 0,72 ± 2,64† 2. 0,56 ± 2,64†
		% de patientes ayant présenté au moins 1 événement indésirable	1. 82,0% 2. 76,9%
		Evénements indésirables de fréquence similaire dans les 2 groupes¶	Céphalées, migraine, nausées, vomissements, mastodynies, prise de poids
		Evénements indésirables plus fréquents dans le groupe traité¶	Métrorragies, irrégularités menstruelles, réaction allergique (), ménorragies, urticaire
		Arrêts de traitement pour événement indésirable	1. n=19 2. n=20

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; † : écart type ; ‡ : Analyse de la tolérance effectuée sur les résultats groupés de deux études randomisée versus placebo ; § dernière mesure disponible ; || : aucune n'a été considérée comme imputable au traitement ; ¶ : taux non précisés ;

3.3. Conclusion

L'indice de Pearl était de compris entre 0,29 et 0,9 selon les études. Sa valeur figurant dans le RCP est de 0,69 (IC 95% : 0,30-1,36).

Le pourcentage de cycles avec saignements inter menstruels chez les femmes traitées par LOVAVULO GÉ a été compris dans les études, entre 13% et 23%, ces saignements étant plus fréquents au cours des premiers mois d'utilisation.

Le pourcentage de cycles avec aménorrhée a été compris entre 1,9% et 7,1%. En dehors des troubles du cycle, les événements indésirables les plus fréquents chez les femmes traitées par LOVAVULO GÉ ont été : céphalées (0,15% à 18,4% des patientes), mastodynies/ tension mammaire (7,5% à 8,2%), nausées (0,8% à 7,6%).

La tolérance clinique de LOVAVULO GÉ dans les études versus comparateur actif, ne paraît pas différente de celle des autres contraceptifs oraux ; toutefois dans deux études cliniques^{1,6} les troubles du cycle ont été plus fréquents avec LOVAVULO GÉ qu'avec un comparateur.

La fréquence des céphalées, migraines, nausées, vomissements, mastodynies et prise de poids a été similaire dans les groupes LOVAVULO GÉ et placebo alors que les troubles du cycle et les réactions allergiques (considérées comme non imputables au traitement) ont été plus fréquents dans le groupe LOVAVULO GÉ.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 7% à 17% des patientes selon les études. Dans l'étude contrôlée versus placebo, les pourcentages d'arrêt de traitement ont été similaires dans les groupes LOVAVULO GÉ et placebo. Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement ont été les troubles du cycle et les céphalées.

⁷ Coney P, Washenik K *et al*. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées peut être considéré comme modéré, compte tenu que, malgré un pourcentage élevé de femmes bénéficiant d'une contraception efficace, une grossesse sur trois serait non désirée en France⁸.

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 nécessairement au remboursement d'une pilule supplémentaire.

Au vu des données d'efficacité disponibles, compte tenu du fait qu'il existe des alternatives et que l'impact potentiel de la dose d'estrogène (inférieure pour LOVAVULO GÉ à celle des autres pilules de 2^{ème} génération disponibles) sur les événements thromboemboliques n'est pas documenté, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LOVAVULO GÉ.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité LOVAVULO GÉ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES (décembre 2004)⁹ toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs estroprogestatifs par voie orale donnés au long cours est équivalente. Avant la prescription d'une contraception estroprogestative, il importe de rechercher systématiquement des facteurs de risque thromboembolique artériel ou veineux et de prendre en compte les contre-indications et précautions d'emploi. Le choix de l'estroprogestatif est fonction, de l'âge, de la survenue d'un avortement ou d'un accouchement récent et des antécédents personnels et familiaux.

La contraception estroprogestative par voie orale est l'une des méthodes de 1^{ère} intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, carcinologique, hépatique, etc.). Il s'agit d'une méthode très efficace lorsqu'elle est utilisée de manière optimale. De nouvelles formes d'administration (timbre et anneau vaginal libérant

⁸ Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

⁹ Recommandations pour la pratique clinique Afssaps-ANAES-INPES : Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004

des estroprogestatifs) ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent constituer des alternatives¹³.

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule estroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique), ce qui peut conduire à des adaptations de la prescription en fonction de la tolérance individuelle à la pilule testée¹³.

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique¹³ (niveau de preuve 3¹⁰).

Toutefois il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de troisième génération en comparaison aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de deuxième génération (contenant du lévonorgestrel). C'est pourquoi la Commission de la Transparence a situé les contraceptifs de troisième génération en traitements de seconde intention¹¹.

Deux études récentes^{12,13}, ont conclu également à un risque thrombo-embolique associé aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 2^{ème} génération inférieur à celui associé aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 3^{ème} génération et suggèrent que ce risque diminue avec la dose d'estrogène.

Le risque artériel augmente avec l'âge : à partir de 35 ans, le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué régulièrement.

Après 45 ans, les estroprogestatifs ne sont pas conseillés en raison de l'accroissement des risques vasculaire et métabolique, on conseille donc une contraception mécanique.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin (niveau de preuve 2)¹⁴. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge¹³. A contrario, la littérature met en évidence des effets bénéfiques potentiels de la contraception estroprogestative orale sur la survenue des cancers de l'endomètre (niveau de preuve 2), de l'ovaire (niveau de preuve 2), colorectal (niveau de preuve 2)¹⁵.

Le recul est insuffisant pour ce qui est du risque carcinologique des dispositifs médicaux libérant des estroprogestatifs (timbre et anneau vaginal)¹³ et des estroprogestatifs oraux contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol.

Une étude de cohorte anglaise effectuée entre 1968 et 2004¹⁶ a étudié le risque de cancer associé à la prise de contraceptifs oraux. Les contraceptifs estroprogestatifs représentaient 97% des contraceptifs utilisés et les progestatifs seuls, 3% ; 75% des contraceptifs contenaient 50 µg d'éthinyl estradiol, 12% en contenaient plus et 10% en contenaient moins. La plupart des femmes ont utilisé plus d'un type de contraceptif oral estroprogestatif, le plus souvent dans le sens d'une diminution de la dose d'estrogènes. Cette étude suggère que la

10 Grade des recommandations :

- niveau 1 : preuve scientifique établie (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées)
- niveau 2 : présomption scientifique (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte)
- niveau 3 : faible niveau de preuve (études cas-témoins)
- niveau 4 : faible niveau de preuve (études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas)

11 Commission de la transparence – Avis du 10 octobre 2007 – réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération

12 van Hycklama Vlieg A, Helmerhorst FM *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effect of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921

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

14 À titre indicatif, la survenue des cancers du sein varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 138/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque liée à l'utilisation en cours d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 25%. La survenue des cancers du col utérin varie de 0,1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 20/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque de cancer cervical liée à l'utilisation d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 50% après 5 à 9 ans d'utilisation. Pour le cancer du foie, considéré comme exceptionnel (<1/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans), le risque après 5 ans d'utilisation est multiplié par un facteur de l'ordre de 2 relativement aux non-utilisatrices.

15 À titre indicatif, les cancers de l'endomètre sont rares (< 5/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans) et la réduction du risque lié à l'utilisation en cours d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 66 % 5 ans après l'arrêt. La survenue des cancers de l'ovaire varie de 1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 9/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque liée à l'utilisation d'une pilule estroprogestative est de l'ordre de 30 % dans les 5 à 20 ans après l'arrêt. La survenue des cancers colorectaux varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 12/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque est de l'ordre de 15 à 20 %.

16 Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of general Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007, 335: 651

contraception orale ne serait pas associée à un risque global accru de cancer et entraînerait une réduction du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire ; en revanche, chez les utilisatrices au long cours (8 ans et plus), les risques seraient accrus pour les cancers du col de l'utérus et du système nerveux central.

Les principales contre-indications des méthodes contraceptives estroprogestatives sont d'ordre cardio-vasculaire, carcinologique et hépatique.

Bien que la pratique réserve son usage en 2^{ème} intention pour les femmes qui présentent certaines contre-indications (notamment cardio-vasculaires), la contraception progestative est à classer, de même que les estroprogestatifs, au rang des méthodes efficaces dans leur emploi courant et très efficaces en utilisation optimale¹³.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention¹³.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans les indications d'une contraception estroprogestative par voie orale LOVAVULO GÉ est un médicament de première intention.

4.4. **Population cible**

Il y a en France environ 11,4 millions de femmes âgées de 18 à 44 ans¹⁷. D'après L'Inpes (baromètre santé 2005)¹⁸, 76,6% des personnes sexuellement actives âgées de 25 à 44 ans utilisent un moyen de contraception. Les estroprogestatifs représentent la principale méthode utilisée : 57,2%.

Sur ces bases, la population cible de LOVAVULO GÉ serait d'environ 5 millions de 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%

17 INSEE projection au 1^{er} janvier 2008

18 http://www.inpes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/baro2005_1R/ouvrage/presentation.asp