



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2011

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 20 µg, comprimé enrobé

Plaquette de 21, B/1 (CIP : 379 354-4)

Plaquette de 21, B/3 (CIP : 379 355-0)

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 30 µg, comprimé enrobé

Plaquette de 21, B/1 (CIP : 379 350-9)

Plaquette de 21, B/3 (CIP : 379 351-5)

LABORATOIRE RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES

Gestodène 0,075 mg / éthinylestradiol 0,020 mg

Gestodène 0,075 mg / éthinylestradiol 0,030 mg

Liste I

Code ATC (2011) : G03AA10

Date de l'AMM :

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 20 µg : 30 mai 2007 (procédure nationale).

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 30 µg : 29 mai 2007 (procédure nationale).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Gestodène 75 µg / éthinylestradiol 20 µg

Gestodène 75 µg / éthinylestradiol 30 µg

1.2. Indication thérapeutique

« Contraception hormonale orale. »

1.3. Posologie et mode d'administration

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY

- Absence de contraception hormonale le mois précédent
Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif oral estroprogestatif
Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant):
Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
Le relais d'un implant se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre:
Il est possible de débuter GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre:
Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, 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. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles 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.

En cas d'allaitement: voir rubrique grossesse et allaitement du R.C.P.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spottings ou des saignements.

Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement.

En cas de troubles gastro-intestinaux:

La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

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
G03AA10	: Gestodène 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 et leurs génériques	20 µg	DESOBEL 150 µg/20 µg
	30 µg	VARNOLINE CONTINU, DESOBEL 150 µg/30 µg
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	EFEZIAL 75 µg/20 µg, CARLIN 75 µg/20 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg BIOGARAN
	30 µg	EFEZIAL 75 µg/30 µg, CARLIN 75 µg/30 µg Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg BIOGARAN
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, FELIXITA 75 µg/20 µg, HARMONET, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, EG, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	30 µg	MINULET, MONEVA, FELIXITA 75 µg/30 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg TEVA, ACTAVIS, ARROW, EG, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP, ZYDUS
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV
	35 µg ; triphasique (progestatif)	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 (progestatif)	QLAIRA

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- Autres contraceptifs estroprogestatifs :
 - EVRA, dispositif transdermique (norelgestromine/éthinyloestradiol) (non remboursable)
 - 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

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le laboratoire.

3.1. Rappel des précédents avis de la Commission concernant MELIANE et MONEVA et concernant les contraceptifs oraux de 3ème génération

3.1.1 Avis du 10 juillet 2002 concernant MELIANE et MONEVA dont GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/30 microgrammes et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/20 sont des génériques.

Conclusion de l'analyse des données disponibles :

« Efficacité contraceptive :

Il n'y a pas de différence entre les estroprogestatifs de 2ème et de 3ème génération.

Tolérance et effets indésirables :

- Le risque thromboembolique veineux relatif entre les estroprogestatifs de 3ème et de 2ème génération est compris entre 1,5 et 2.
- On ne peut conclure à une différence entre les estroprogestatifs de 3ème et de 2ème génération sur le risque artériel.
- Le dossier ne contient aucune donnée : (i) permettant d'apprécier la tolérance de ce contraceptif en dehors du risque vasculaire, et donc de le situer versus ses alternatives, (ii) permettant d'identifier les femmes qui en tireraient un avantage particulier.

En l'absence de donnée suffisante, les contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol ne peuvent être distingués des autres contraceptifs estroprogestatifs de 3ème génération. »

Conclusion de la Commission de la transparence :

SMR important et absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} génération ; avis favorable à l'inscription en ville et aux collectivités.

La Commission a demandé des informations complémentaires :

« Cet avis sera revu au plus tard dans 24 mois. En effet, en l'état des données, il est très difficile de situer cette spécialité *versus* ses alternatives. Pour cette révision la firme devra fournir des données permettant d'évaluer la tolérance de sa spécialité *versus* un estroprogestatif de 2^{ème} génération. »

Ces informations complémentaires n'ont pas été fournies.

3.1.2 Avis du 10 octobre 2007 : réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération.

Suite à une saisine du Ministre de la santé et des solidarités, la Commission de la transparence a réévalué les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération sur la base d'un « état actuel de la science en vue d'une éventuelle admission au remboursement ».

Cette réévaluation concernait trois associations de principes actifs :

- Ethinylestradiol/désogestrel
- Ethinylestradiol/gestodène
- Ethinylestradiol/norgestimate

Conclusion de l'analyse de la littérature :

« La Commission avait examiné en 2002 un certain nombre de spécialités et son évaluation était fondée sur les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs de 3^{ème} génération effectuée par l'EMA en 2001. Il avait été souligné que la prise de contraceptifs oraux de 3^{ème} génération était associée à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux. Aucune différence entre les contraceptifs de 2^{ème} génération et de 3^{ème} génération en termes de risque thromboembolique artériel n'avait été mise en évidence.

Depuis cette réévaluation, on ne dispose d'aucune donnée nouvelle relative à l'efficacité ; seules de nouvelles données de tolérance ont été publiées.

Ces données confirment que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération sont associés à un risque accru de survenue d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

En termes de tolérance artérielle, dans l'étude RATIO, aucune différence entre les contraceptifs oraux de 2^{ème} et 3^{ème} générations n'a été observée sur le risque de survenue d'un AVC. Mais une méta-analyse ayant évalué la tolérance cardio-vasculaire à long terme suggère une association entre les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération et une augmentation du risque d'AVC.

Aucune donnée ne permet de différencier les différents progestatifs des contraceptifs de 3^{ème} génération entre eux.

Les études incluses dans les méta-analyses et l'étude RATIO sont observationnelles. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution compte-tenu des biais potentiels liés à ce type d'étude (biais de sélection, d'indication, de confusion, d'évaluation et/ou de mesure, de mémorisation). Le niveau de preuve des résultats reste par conséquent peu élevé, et les seules conclusions possibles sont de nature exploratoire.

Au terme de l'analyse de l'ensemble des données nouvelles, il n'existe aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant permettant de démontrer pour les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération un meilleur profil de tolérance en termes de survenue d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. Enfin, il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en comparaison aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. Ce surcroît avait été précédemment souligné par la Commission. Aucune différence n'est observée entre les progestatifs de 3^{ème} génération ; le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux étant augmenté quelque soit le progestatif de 3^{ème} génération¹.

Seule une étude prospective, comparative, de très large échelle permettrait de mettre en évidence des différences pertinentes entre les deux générations de contraceptifs. »

Conclusion de la Commission de la transparence :

La Commission a conclu à un SMR important et a situé les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en traitement de seconde intention.

La Commission a conclu à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération :

« Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération versus les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération, la Commission de la transparence considère que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. »

3.1.3 Avis du 31 mars 2010 concernant MELIANE et MONEVA

Service médical rendu

Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Place dans la stratégie thérapeutique : ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération et de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération versus les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération, la Commission de la transparence considère que MELIANE, MONEVA et PHAEVA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

1 Le norgestimate est un progestatif de 3^{ème} génération peu évalué. Dans une étude, l'Odds Ratio (norgestimate versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux était de 1,1 (IC 95% [0,8 ; 1,6]). Jick S. et al. Risk of non fatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception 2006 566-570

3.2. Données de la littérature publiées depuis la réévaluation des contraceptifs de 3^{ème} génération

3.2.1 Risque d'infarctus du myocarde :

Une étude de cohorte prospective suédoise² avait pour objectif de rechercher une relation entre la survenue d'un infarctus du myocarde et la prise de contraceptifs oraux. Cette étude a inclus des femmes âgées de 30 à 49 ans sélectionnées par tirage au sort à partir d'un registre de population. Les inclusions ont eu lieu en 1991-1992. Les informations concernant l'utilisation passée et présente d'une contraception orale ont été recueillies sur questionnaire au moment de leur inclusion.

Le suivi concernant la survenue d'infarctus du myocarde fatals ou non a été effectué à partir de registres nationaux des décès et des hospitalisations. Aucune information n'a été recueillie sur l'utilisation de contraceptifs oraux après inclusion. L'analyse finale a porté sur 48 321 femmes. La durée moyenne de suivi a été de 11 ans.

Pour chaque comparaison, les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale ont constitué le groupe de référence.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (ajusté sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires) chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux, qu'elles les aient arrêtés ou non au moment de leur inclusion : RR = 1 ; IC à 95% : 0,7 – 1,4.

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'augmentation du risque en fonction du type de contraception (génération du progestatif et dose d'estrogène).

3.2.2 Tolérance clinique à la contraception orale

L'étude COCON³ a comparé la fréquence de symptômes cliniques (prise de poids, nausées, mastodynies, aménorrhée, métrorragies, dysménorrhée, ménorragies, jambes lourdes) en fonction du type de contraception orale (dose d'estrogène, nature du progestatif, séquence d'administration).

Il s'agissait d'une enquête téléphonique réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 2 863 femmes vivant en France, âgées de 18 à 44 ans et interrogées une fois par an entre 2000 et 2004.

La seule différence significative entre contraceptifs oraux estroprogestatifs de 2^{ème} et 3^{ème} générations a concerné la diminution de la fréquence des règles, significativement plus souvent mentionnée par les utilisatrices de pilules de 3^{ème} génération (OR 2,3 ; [IC à 95% : 1,1 – 5,7], p=0,01). Toutefois, dans une analyse en sous-groupe chez les femmes utilisant des pilules dosées à 30 µg d'estrogène, les femmes utilisant une pilule contenant du désogestrel ont signalé moins souvent une diminution de la fréquence des règles que les femmes utilisant une pilule contenant du lévonorgestrel (OR 0,2 ; [IC à 95% : 0,03 – 0,6], p=0,01).

Cette enquête n'a donc pas montré de différence entre les contraceptifs de 2^{ème} et 3^{ème} génération au plan de la tolérance clinique.

Une revue Cochrane⁴ avait pour but de comparer les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinyl estradiol à ceux en contenant une dose supérieure, sur le plan de l'efficacité, des saignements et du taux d'interruptions. Les auteurs ont conclu que les données issues des études randomisées étaient inadéquates pour détecter une éventuelle différence d'efficacité.

2 Margolis K, Adami H-O, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88: 310-316

3 Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Boyer J. Oral contraceptive tolerance – does the type of pill matter ?. *Obstetrics and gynecology* 2007; 109:1277-1285

4 Gallo MF, Nanda K, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003989. DOI:10.1002/14651858.CD003989.pub3.

Un taux plus élevé de problèmes de saignements et d'interruptions a été constaté avec les contraceptifs comportant une faible dose d'estrogènes. Cependant la plupart des études comparaient des pilules contenant des progestatifs différents qui peuvent aussi être à l'origine de différences sur le plan des saignements.

3.2.3 Risque thrombo-embolique

Une étude cas-témoins réalisée aux Pays-Bas 5 dans 6 hôpitaux avait pour but d'étudier les facteurs de risque thrombo-embolique. Pendant l'étude qui a duré de mars 1999 à septembre 2004, tous les patients âgés de moins de 70 ans ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (jambe ou bras) confirmée par doppler ou d'une embolie pulmonaire confirmée par scintigraphie, tomодensitométrie hélicoïdale ou angiographie ont été inclus. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'un premier épisode confirmé de thrombose veineuse profonde (jambe ou bras) ou d'une embolie pulmonaire. Pour l'analyse étudiant le risque associé aux contraceptifs oraux estroprogestatifs en fonction de la dose d'estrogène et du type de progestatif administré, seules les femmes âgées de 18 à 50 ans ont été incluses. Les contrôles étaient soit des connaissances des patientes, soit sélectionnées à partir de leur numéro de téléphone choisi au hasard dans la même région que les cas inclus. Au total, 1 524 patientes et 1 760 contrôles ont été incluses. Les odds ratio ont été ajustés sur l'âge et la période d'inclusion.

Par rapport aux femmes ne prenant pas de contraception orale, l'odds ratio des contraceptifs contenant du lévonorgestrel était de 3,6 [IC 95% : 2,9-4,6], pour ceux contenant du gestodène de 5,6 [3,7-8,4], pour ceux contenant de la drospirénone de 6,3 [2,9-13,7], pour ceux contenant de l'acétate de cyprotérone de 6,8 [5,3-10,0] et de 7,3 [5,3-10,0] pour ceux contenant du désogestrel.

Comparativement aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel, une augmentation du risque thrombo-embolique a été associée à ceux contenant du gestodène (OR 1,6 [1-2,4]), du désogestrel (OR 2,0 [1,4-2,8]), de l'acétate de cyprotérone (OR 2,0 [1,3-3,0]). Pour la drospirénone l'odds ratio a été 1,7 [0,7-3,9]).

L'étude de l'influence de la dose d'estrogène a été limitée aux préparations monophasiques contenant du lévonorgestrel, du gestodène ou du désogestrel. Comparativement aux contraceptifs contenant 30 µg d'estrogènes, le risque de thrombose était 0,8 (IC 95% : 0,5-1,2) pour ceux contenant 20 µg et 1,9 (1,1-3,4) pour ceux contenant 50 µg

Une étude de cohorte danoise 6 effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thrombo-embolique 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 antécédents 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), la dose d'estrogène (50 µg, 30-40 µg ou 20 µg), le type de progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, norgestimate, désogestrel, gestodène, drospirénone ou cyprotérone) et la durée d'utilisation de la contraception orale combinée pour l'utilisation en cours (< 1 an, 1-4 ans ou > 4 ans). L'analyse a porté sur 3,4 millions d'années-femmes pour l'utilisation en cours. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et la durée d'utilisation.

5 van Hyclama 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: b 2921

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

L'incidence des événements thrombo-emboliques a été de 3,01/10 000 années-femmes chez les non utilisatrices et de 6,29/10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraception orale.

Chez les utilisatrices de contraception orale estroprogestative, le risque thromboembolique diminuait avec la dose d'estrogène pour un progestatif donné : diminution non significative du risque entre 50 µg et 30-40 µg pour le lévonorgestrel (17%) et pour la noréthistérone (32%) ; diminution significative du risque entre 30-40 µg et 20 µg pour le désogestrel et le gestodène (18% ; 7% à 27%).

Relativement aux contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et pour une même dose d'estrogène, le rapport des taux d'incidence d'événements thrombo-emboliques a été significativement plus élevé pour les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone (1,64 [IC 95% : 1,27-2,10]), du désogestrel (1,82 [1,49-2,22]), du gestodène (1,86 [1,59-2,18]) et de la cyprotérone (1,88 [1,47-2,42]) ; pour la noréthistérone le rapport a été 0,98 [0,71-1,37] et pour le norgestimate 1,19 [0,96-1,47].

Une étude cas-témoins⁷ réalisée en Autriche avait pour but de comparer le risque thrombo-embolique sous contraceptifs oraux contenant du gestodène à celui observé sous pilule de seconde génération. Les femmes éligibles devaient être âgées de 15 à 49 ans et avoir une un diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire établi (confirmé par au moins un test d'imagerie) ou probable (établi par un autre test et suivi d'un traitement anticoagulant de plusieurs semaines ou mois), entre janvier 2002 et février 2006. Les 427 cas établis ou probables ont été identifiés à partir de questionnaires adressés à des gynécologues. Ni le nombre de médecins contactés ni le pourcentage de réponses n'ont été précisés. Au total, 1 920 contrôles ont été sélectionnés. Ils devaient résider dans la même région et avoir la même année de naissance que les cas. Leur mode de recrutement n'a pas été précisé.

L'odds ratio pour l'ensemble des accidents thrombo-emboliques, ajusté sur l'âge, l'IMC, la parité et l'utilisation antérieure de contraception hormonale, par rapport aux non utilisatrices de contraception orale, était de 3,39 [2,36-4,87] pour les pilules contenant du gestodène et 3,14 [2,21-4,47] pour les pilules de 2ème génération.

L'odds ratio ajusté par rapport aux non utilisatrices de contraception orale pour les accidents thrombo-emboliques idiopathiques était de 8,1 [5,02-13,07] pour les pilules contenant du gestodène et 6,87 [4,32-10,94] pour les pilules de 2ème génération.

Les odds ratio ajustés pour les pilules contenant du gestodène par rapport aux pilules de 2ème génération pour l'ensemble des accidents thrombo-emboliques et pour les accidents thrombo-emboliques idiopathiques étaient proches de 1 et non statistiquement significatifs.

Les auteurs ont conclu à une absence de différence de risque thrombo-embolique entre les pilules de 2ème génération et celles contenant du gestodène.

Cette étude a été financée par un laboratoire pharmaceutique commercialisant des contraceptifs oraux, dont des contraceptifs contenant du gestodène.

Au total, les données récentes de la littérature, à l'exception d'une étude cas-témoin confirment l'augmentation du risque thrombo-embolique associé aux contraceptifs oraux de 3ème génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération.

En l'absence d'étude comparative randomisée, les données de la littérature publiées depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence n'apportent pas d'éléments permettant de modifier les conclusions de l'analyse de la littérature sur la tolérance des contraceptifs oraux de 3ème génération.

7 Heinemann LA *et al.* Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation « pill scare ». *Contraception* 2010; 81: 401-407

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Les grossesses non désirées représentent un fardeau considéré comme modéré dans la mesure où une grossesse sur trois serait non désirée en France⁸. Ceci malgré le pourcentage élevé de femmes bénéficiant d'une contraception efficace.

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.

La réponse à ce besoin ne se réduit pas exclusivement au remboursement d'une pilule supplémentaire.

Au vu des données disponibles et compte tenu du fait que les pilules de 3^{ème} génération sont déjà largement utilisées⁹, un impact relativement important en termes de santé publique peut être attribué aux pilules de 3^{ème} génération. Restreint à la seule spécialité GESTODENE-ETHINYLESTRADIOL RANBAXY, cet impact est faible. Dans la mesure où on ne peut écarter un transfert des prescriptions de pilules de 2^{ème} génération vers les pilules de 3^{ème} génération, le remboursement par l'Assurance-Maladie de GESTODENE-ETHINYLESTRADIOL RANBAXY, pourrait avoir un impact négatif en termes de santé publique du fait du risque thrombo-embolique veineux accru, sans avantage démontré en termes d'efficacité contraceptive.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la spécialité GESTODENE-ETHINYLESTRADIOL RANBAXY.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/20 microgrammes et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/30 microgrammes n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux princeps MELIANE et MONEVA.

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 1/4 des prescriptions de contraceptifs oraux d'après la base de données de l'Evaluation permanente des prescriptions médicales [EPPM] d'IMS, hiver 2008.

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)¹⁰ 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 des estroprogestatifs) ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent constituer des alternatives¹⁰.

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 testée¹⁰.

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique¹⁰ (niveau de preuve 3¹¹).

Toutefois il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de 2^{ème} génération (contenant du lévonorgestrel). C'est pourquoi la Commission de la Transparence a situé les contraceptifs de 3^{ème} génération en traitements de seconde intention¹².

Deux études récentes^{5,6}, 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.

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

11 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)

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

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)¹³. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge¹⁰. 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)¹⁴.

Le recul est insuffisant pour ce qui est du risque carcinologique des dispositifs médicaux libérant des estroprogestatifs (timbre et anneau vaginal)¹⁰ et des estroprogestatifs oraux contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol.

Une étude de cohorte anglaise effectuée entre 1968 et 2004¹⁵ 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 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 optimale¹⁰.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention¹⁰.

4.3.2 Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

L'avis de la commission de la transparence du 10 octobre 2007 a situé les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en traitements de seconde intention. Les données de la littérature publiées depuis, notamment celles confirmant l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux associée aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, justifient leur maintien, et donc celui des spécialités GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/20 microgrammes et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/30 microgrammes, en seconde intention dans la stratégie thérapeutique.

13 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.

14 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 %.

15 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

4.4. Population cible

Il y a en France environ 10,6 millions de femmes âgées de 20 à 44 ans¹⁶. D'après L'Inpes (baromètre santé 2005)¹⁷ 76,6% des personnes sexuellement actives âgées de 25 à 44 ans utilisaient un moyen de contraception. La pilule représentait la principale méthode utilisée : 57,2%.

Dans l'étude COCON³, un changement de pilule pour survenue d'effets secondaires a été noté dans 10,7% des cas au cours de la période de suivi de 4 ans.

Sur ces bases, la population cible de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/30 microgrammes et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 microgrammes/20 microgrammes serait d'environ 500 000 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 à la posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence estime nécessaire une réévaluation par l'Afssaps du sur-risque thrombo-embolique veineux des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération et demande que les laboratoires concernés réalisent des études de suivi à long terme complémentaires sur ce sujet.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

16 INSEE projection au 1^{er} janvier 2008

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