



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 septembre 2012

*L'avis de la Commission de la transparence du 04 juillet 2012
a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2012*

CARLIN 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé
Plaquette de 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs, B/1 (CIP : 218 120-1)
Plaquette de 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs, B/3 (CIP : 218 121-8)

LABORATOIRE EFFIK SA

gestodène 60 microgrammes / éthinylestradiol 15 microgrammes

Liste I

Code ATC : G03AA10 (PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE)

Date de l'AMM : 21 octobre 2011 (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. Principes actifs

Gestodène 60 µg / éthinylestradiol 15 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 28 jours consécutifs (1 comprimé jaune actif les 24 premiers jours, 1 comprimé blanc placebo les 4 jours suivants), sans arrêt entre deux plaquettes. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par CARLIN 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé :

- 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 CARLIN 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé 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 CARLIN 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé 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 thromboembolique, 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 RCP.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli portant sur les comprimés jaunes et particulièrement si l'oubli porte sur les premiers comprimés de la plaquette.

- Si l'oubli d'un comprimé jaune 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 jaune 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, etc.) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé actif et les comprimés placebo de la plaquette en cours doivent être jetés. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la prise des comprimés placebo 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.

L'oubli d'un ou de plusieurs comprimés blancs est sans conséquence, à condition que l'intervalle entre le dernier comprimé jaune de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune de la plaquette suivante ne dépasse pas quatre jours.

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, etc.) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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 oraux estroprogestatifs commercialisés :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération (remboursables)¹		
Noréthistérone/éthinyloestradiol	Triphasique (progestatif) : 35 µg	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)¹		
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO, LOVAVULO
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL GE, ZIKIALE
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL, PACILIA
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY GE, AMARANCE, EVANECIA
Norgestrel/éthinyloestradiol	Monophasique : 50 µg	STEDIRIL
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (remboursables)¹		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	DESOBEL 150 µg/20 µg, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 150 µg/20 µg
	30 µg	VARNOLINE CONTINU, DESOBEL 150 µg/30 µg, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN 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 ARROW, BIOGARAN, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP,
	30 µg	EFEZIAL 75 µg/30 µg, CARLIN 75 µg/30 µg Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg ARROW, BIOGARAN, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, WINTHROP
Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération (non remboursables)¹		
Désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	20 µg	CYCLEANE 20 µg, MERCILON,
	30 µg	CYCLEANE 30 µg, VARNOLINE
Gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques	15 µg	MELODIA, MINESSE, EDENELLE, SYLVIANE Gestodène/éthinyloestradiol 60 µg/15 µg BIOGARAN
	20 µg	MELIANE, FELIXITA 75 µg/20 µg, HARMONET, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/20 µg ACTAVIS, EG, TEVA, ZYDUS
	30 µg	MINULET, MONEVA, FELIXITA 75 µg/30 µg, Gestodène/éthinyloestradiol 75 µg/30 µg, ACTAVIS, EG, TEVA, 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)¹		
Chlormadinone acétate /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	30 µg	JASMINE, CONVULINE, DROSPIBEL, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN
	20 µg	JASMINELLE, JASMINELLECONTINU, YAZ, BELANETTE, DROSPIBEL, RIMENDIA, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARANCONTINU
Diénogest/valérate d'estradiol	3mg/2mg/1mg Biphasique (progestatif)	QLAIRA
Nomégestrol acétate/estradiol	1,5mg	ZOELY

¹ Au 05/09/2012

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

CARLIN 60 microgrammes / 15 microgrammes est un générique de MELODIA et MINESSE
Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le laboratoire.

La Commission de la transparence a réévalué le service médical rendu par des contraceptifs oraux à base de désogestrel, de gestodène ou de norgestimate, associés à l'éthinylestradiol à la dose de 15, 20, 30, 35 ou 40 microgrammes (dits de 3^e génération). Cette réévaluation s'appuie sur les données contenues dans le rapport joint en annexe ainsi que sur l'avis d'experts.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu (cf annexe)

L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.

Ces spécialités entrent dans le cadre préventif des grossesses non désirées.

Compte-tenu des données d'efficacité (inchangées par rapport aux précédentes évaluations de la Commission) mais de données de tolérance ayant confirmé et quantifié un surrisque d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération (à base de norgestrel ou de lévonorgestrel associé à l'éthinylestradiol) et de 1^{ère} génération (à base de noréthistérone associé à l'éthinylestradiol), le rapport efficacité/effets indésirables doit être considéré comme faible.

Intérêt de santé publique

Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).

Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas nécessairement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.

Au vu des données disponibles, l'impact que représenterait l'augmentation éventuelle de la couverture contraceptive induite par la prise en charge des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération pourrait être contrebalancé par le surcroît d'événements thromboemboliques veineux sous contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} générations, chez des femmes en bonne santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération.

Il existe de nombreuses alternatives à ces contraceptifs.

Suite aux précédents avis de la Commission de la transparence, les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en deuxième intention.

En 2012, la Commission de la transparence prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération, considère que le service médical rendu par les spécialités CARLIN 60 microgrammes/15 microgrammes doit être qualifié **d'insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Contraceptifs oraux de troisième génération

Réévaluation

ANNEXE

Juin 2012

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	8
CONTEXTE ET INTRODUCTION.....	9
I. OBJET DE LA-SAISINE	10
II. RAPPEL DES PRÉCÉDENTS AVIS DE LA COMMISSION CONCERNANT LES CONTRACEPTIFS ORAUX DE 3^{ÈME} GÉNÉRATION.....	11
II.1 Demandes d'inscription en juillet 2002 et février 2003	11
II.2 Réévaluation des contraceptifs oraux de 3 ^{ème} génération en Octobre 2007	12
II.3 Demandes d'inscription entre 2007 et 2012	13
III. DESCRIPTION GÉNÉRALE	17
III.1 Classements ATC (2011).....	17
III.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique	18
Médicaments strictement comparables.....	18
Médicaments non strictement comparables.....	18
Médicaments à même visée thérapeutique.....	18
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	19
I. DONNÉES IDENTIFIÉES DANS LA LITTÉRATURE	19
Méthode	19
II. DOSSIERS DÉPOSÉS PAR LES LABORATOIRES	21
III. DONNÉES FOURNIES PAR L'ANSM (AFSSAPS)	21
DONNEES CLINIQUES : ANALYSE DES DONNÉES PUBLIEES DEPUIS LA PRÉCÉDENTE RÉÉVALUATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX DE 3^{ÈME} GÉNÉRATION (OCTOBRE 2007).....	22
I. EFFICACITÉ.....	22
II. TOLÉRANCE.....	22
II.1 Risque d'infarctus du myocarde.....	22
II. 2 Risque thromboembolique veineux	23
II.3 Tolérance clinique.....	26
III. CONCLUSION	29
DONNÉES D'UTILISATION	32
CONCLUSIONS DE LA COMMISSION.....	33
I RÉÉVALUATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU (SMR).....	33

CONTEXTE ET INTRODUCTION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (article L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins et de pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a notamment pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L.161-39 et L.161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, l'avis de la CT précise le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par le médicament. Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique de la littérature scientifique selon les bases de *Evidence Based Medicine* et l'avis d'experts, Les médicaments sont réévalués dans leurs indications et aux posologies de l'AMM.

I. Objet de la-saisine

Suite à la publication de travaux confirmant et quantifiant le surrisque d'événements thromboemboliques veineux, lié à l'utilisation des contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3^{ème} génération par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} générations, la Direction Générale de la Santé a saisi la Commission de la Transparence le 27 décembre 2011 au sujet de « l'évaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, s'agissant en particulier de l'appréciation du SMR de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge. »

Les contraceptifs oraux concernés par cette réévaluation, dits de troisième génération, sont les spécialités composées d'une des trois associations de principes actifs suivantes:

- désogestrel / éthinylestradiol,
- gestodène / éthinylestradiol,
- norgestimate /éthinylestradiol,

L'éthinyl estradiol étant aux doses de 15, 20, 30, 35 ou 40 microgrammes selon les spécialités.

Cette évaluation concerne 53 spécialités de contraceptifs de 3^e génération (46 en réévaluation, cf tableau 1, et 7 en inscription, cf tableau 2), ce qui correspond à toutes les spécialités, évaluées depuis 2002 par la Commission de la transparence et ayant demandé leur inscription pour le remboursement ².

A noter que le statut des spécialités concernées par cette réévaluation au regard du remboursement est hétérogène, certaines étant remboursables et d'autres non.

Parmi les 50 spécialités de contraceptifs de 3^{ème} génération actuellement commercialisées (ayant ou non demandé leur inscription pour le remboursement), seules 23 sont actuellement remboursables².

² Ces chiffres sont susceptibles d'évoluer en fonction des arrêts ou débuts de commercialisations, abrogations d'AMM

II. Rappel des précédents avis de la Commission concernant les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération

II.1 Demandes d'inscription en juillet 2002 et février 2003

La Commission de la transparence avait examiné certains contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en 2002 dans le cadre de leur demande d'inscription en ville et aux collectivités. Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- Efficacité contraceptive
Il n'y a pas de différence d'efficacité sur la prévention des grossesses entre les estroprogestatifs de 2^{ème} et de 3^{ème} génération.
- Tolérance et effets indésirables
 - Le risque thromboembolique veineux relatif entre les estroprogestatifs de 3^{ème} et de 2^{ème} génération est compris entre 1,5 et 2.
 - Il n'a pas été possible de conclure à une différence entre les estroprogestatifs de 3^{ème} et de 2^{ème} génération sur le risque de survenue d'une thrombose artérielle

En l'absence de données suffisantes, les contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol ne peuvent être distingués des autres contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération.

Pour l'avis concernant la spécialité CILEST : le norgestimate est considéré en France comme un progestatif de 3^{ème} génération. Faute de données suffisantes concernant ce progestatif, il ne peut être distingué des autres progestatifs de 3^{ème} génération. De ce fait, les mises en garde concernant les contraceptifs estroprogestatifs contenant du norgestimate sont identiques à celles proposées pour les autres contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération, contenant du gestodène ou du désogestrel. ».

Pour ces spécialités, la Commission avait conclu à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} génération et émis un avis favorable à l'inscription en ville et aux collectivités.

La Commission avait 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 le laboratoire 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.

Spécialités pour lesquelles la Commission de la Transparence a rendu un avis en 2002 :

- Spécialités à base de désogestrel/éthinylestradiol et leurs génériques :
- CYCLEANE 20, CYCLEANE 30, MERCILON, VARNOLINE, VARNOLINE CONTINU, MIRLETTE 30µg/150 µg, MIRLETTE 20µg/150 µg
- Spécialités à base de gestodène/éthinylestradiol et leurs génériques:
- HARMONET, MINESSE, MINULET, TRIMINULET, MELIANE, MELODIA, MONEVA, PHAEVA
- Spécialité à base de norgestimate/éthinylestradiol :
- CILEST

Spécialité pour laquelle la Commission de la Transparence a rendu un avis en 2003 :

- Spécialité à base de norgestimate/éthinylestradiol : EFFIPREV.

II.2 Réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en Octobre 2007

Suite à une saisine du Ministre de la santé et des solidarités, la Commission de la transparence a réévalué le 10 octobre 2007 les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération sur la base de l'état actuel de la science en vue d'une éventuelle admission au remboursement.

La Commission a rendu un avis sur l'ensemble des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération afin d'aider à la décision en vue d'une éventuelle prise en charge.

Les points principaux de l'analyse ont été :

- Depuis la réévaluation de 2002, on ne dispose d'aucune donnée nouvelle d'efficacité ;
- Les nouvelles données de tolérance montrent que :
 - par rapport à un contraceptif de 2^{ème} génération, la prise d'un contraceptif de 3^{ème} génération est associée à un risque plus élevé de survenue d'un accident thromboembolique veineux. Aucune différence entre les progestatifs de 3^{ème} génération n'est observée, le risque d'accident thromboembolique veineux étant augmenté quel que soit le progestatif de 3^{ème} génération³ ;
 - 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 que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération seraient associés à une augmentation du risque d'AVC.

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

Aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant ne permet de démontrer que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération ont un meilleur profil de tolérance en termes de survenue d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde que les contraceptifs oraux de deuxième génération.

Ces conclusions de la CT ont cependant été modulées :

« 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. »

La Commission a conclu à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. Elle les a situés en deuxième intention après les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération et a recommandé la réalisation d'une étude prospective, comparative de large échelle permettant une comparaison pertinente entre les contraceptifs oraux.

« 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

³ Le norgestimate est un progestatif de 3^{ème} génération peu évalué. Une étude a montré que l'Odds Ratio (norgestimate versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux est 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 ; 73 : 566-570

n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. ».

Les spécialités concernées par cette réévaluation étaient les suivantes :

- Spécialités à base de désogestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques :
- CYCLEANE 20, CYCLEANE 30, MERCILON, VARNOLINE, VARNOLINE CONTINU, MIRLETTE 30µg/150 µg, MIRLETTE 20µg/150 µg,
- Spécialités à base de gestodène/éthinyloestradiol et leurs génériques:
- HARMONET, MINESSE, MINULET, TRIMINULET, MELIANE, MELODIA, MONEVA, PHAEVA
- Spécialités à base de norgestimate/éthinyloestradiol :
- CILEST, TRICILEST, EFFIPREV, TRIAFEMI.

II.3 Demandes d'inscription entre 2007 et 2012

Depuis 2007, à la suite de demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables déposées par les laboratoires, la Commission a rendu un avis favorable pour 38 spécialités de contraceptifs oraux de 3^{ème} génération. Ces 38 spécialités étaient soit des princeps soit des génériques dont les princeps n'étaient pas inscrits au remboursement. La Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important et qu'elles n'apportaient pas d'ASMR (V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération ou par rapport à leur princeps. La Commission a continué à situer l'utilisation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en 2^{ème} intention après les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération. La liste des spécialités ayant reçu un avis favorable figure dans le *tableau 1*.

En résumé, la Commission de la transparence a attribué un SMR important et une absence d'ASMR aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération depuis 2002 en estimant, depuis 2007, qu'elles ne devaient être prescrites qu'en deuxième intention après les contraceptifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} génération en raison d'un risque thromboembolique veineux plus élevé.

Tableau 1 : Conclusions de la CT sur les contraceptifs de 3^e génération

SPECIALITES	Avis		
	date	SMR	ASMR
Désogestrel / éthinylestradiol			
CYCLEANE 20 microgrammes CYCLEANE 30 microgrammes Laboratoire MSD France	10/07/2002	important	V
MERCILON Laboratoire MSD France	10/07/2002	important	V
VARNOLINE	10/07/2002	Important	V
VARNOLINE CONTINU	27/05/2009	Important - deuxième intention	V
	10/07/2002	Important	V
Laboratoire MSD France	27/05/2009	important - deuxième intention	V
MIRLETTE 30µg/150 µg MIRLETTE 20µg/150 µg (AMM abrogée) Laboratoires Distireti	10/07/2002 10/07/2002	important	V
DESOBEL 150 µg/20 µg DESOBEL 150 µg/30 µg Laboratoire EFFIK	16/12/2009	important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 µg/30 µg Laboratoires BIOGARAN	16/12/2009	Important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 µg/20 µg Laboratoires BIOGARAN	13/01/2010	important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 µg/20 µg	20/10/2010	Important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 µg/30 µg	20/10/2010	Important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 µg/20 µg	20/10/2010	Important - deuxième intention	V
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 µg/30 µg Laboratoire EFFIK SA	20/10/2010	Important - deuxième intention	V
Gestodène / éthinylestradiol			
HARMONET	10/07/2002	Important	V
	03/11/2010	important - deuxième intention	V
MINULET	10/07/2002	Important	V
	03/11/2010	Important - deuxième intention	V
TRI MINULET	10/07/2002	Important	V
	03/11/2010	important - deuxième intention	V
Laboratoires PFIZER			V
MELIANE	10/07/2002	Important	V
	31/03/2010	Important - deuxième intention	V
MONEVA	10/07/2002	Important	V
	31/03/2010	Important - deuxième intention	V
PHAEVA	10/07/2002	Important	V
	31/03/2010	important - deuxième intention	V
Laboratoire BAYER SANTE			V
MINESSE Laboratoire Pfizer Holding France	10/07/2002	important	V
MELODIA Laboratoire Bayer Santé	10/07/2002	important	V

Tableau 1 (suite)

SPECIALITES	Avis		
	date	SMR	ASMR
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 µg/20 µg	07/04/2010	Important - deuxième intention	V
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 µg/30 µg Laboratoire BIOGARAN	07/04/2010	Important - deuxième intention	V
EFEZIAL 75 µg/20 µg EFEZIAL 75 µg/30 µg Laboratoires MYLAN	08/09/2010	Important - deuxième intention	V
CARLIN 75 µg/20 µg CARLIN 75 µg/30 µg Laboratoire EFFIK SA	20/10/2010	Important - deuxième intention	V
PERLEANE Laboratoires BIOGARAN	03/11/2010	Important - deuxième intention	V
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 µg / 20 µg GESTODENE ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 µg / 30 µg Laboratoires TEVA SANTE	05/01/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 µg / 30 µg Laboratoires RATIOPHARM	19/01/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 µg / 30 µg Laboratoire ARROW GENERIQUES	20/07/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 µg / 30 µg Laboratoire RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	20/07/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 µg / 20 µg, GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 µg / 30 µg Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE	20/07/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 µg / 30 µg Laboratoire SANDOZ	05/10/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ACTAVIS 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ACTAVIS 75 µg / 30 µg Laboratoire ACTAVIS FRANCE	05/10/2011	Important - deuxième intention	V
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL EG 75 µg / 20 µg GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL EG 75 µg / 30 µg EG LABO – Laboratoires EuroGenerics	2/11/2011	Important - deuxième intention	V

Tableau 1 (suite)

SPECIALITES	Avis		
	date	SMR	ASMR
Spécialités à base de norgestimate / éthinylestradiol			
CILEST Laboratoire Janssen Cilag	10/07/2002	Important	
EFFIPREV Laboratoire Effik	19/02/2003	important	V
TRIAFEMI Laboratoire Effik		Sans objet	
TRICILEST Laboratoire Janssen Cilag		Sans objet	

Tableau 2 : spécialités en inscription concernées par cette évaluation

SPECIALITES
Désogestrel / éthinylestradiol
DESOPHARM 150 µg/20 µg
DESOPHARM 150 µg/30 µg
Gestodène / éthinylestradiol
CARLIN 60 µg/15 µg
OPTINESSE 60 µg/15 µg
GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 60 µg / 15 µg
GESPHARM 75 µg/20 µg
GESPHARM 75 µg/30 µg

III. Description générale

III.1 Classements ATC (2011)

- Désogestrel / éthinylestradiol

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
G03AA09 : Désogestrel et estrogène

- Gestodène / éthinylestradiol

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

- Norgestimate / éthinylestradiol

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
G03AA11 : Norgestimate et estrogène

III.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments strictement comparables.

Contraceptifs estroprogestatifs oraux commercialisés :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération (remboursables)⁴		
Noréthistérone/éthinyloestradiol	Triphasique (progestatif) : 35 µg	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)⁴		
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO, LOVAVULO
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL, ZIKIALE
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL, PACILIA
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY, AMARANCE, EVANECIA
Norgestrel/éthinyloestradiol	Monophasique : 50 µg	STEDIRIL
Autres contraceptifs estroprogestatifs (non remboursables)		
Chlormadinone acétate /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	30 µg	JASMINE, CONVULINE, DROPIBEL, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN
	20 µg	JASMINELLE, JASMINELLECONTINU, YAZ, BELANETTE, DROPIBEL, RIMENDIA, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARANCONTINU
Diénogest/valérate d'estradiol	3mg/2mg/1mg Biphasique (progestatif)	QLAIRA
Nomégestrol acétate /estradiol	1,5 mg	ZOELY

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

Médicaments à même visée thérapeutique

Dispositifs intra-utérins, spermicides.

⁴ Au 05/09/2012

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. Données identifiées dans la littérature

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis ci-dessous (cf stratégie de recherche) et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2008 à mars 2012.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes (France et international) compétentes dans le domaine étudié ;

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

3

Stratégie et résultats de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de référénc es
- Recommandations	01/2008 – 03/2012	10
Etape 1 ("Gestodene" [Supplementary Concept] OR "ethinyl estradiol-desogestrel combination" [Supplementary Concept] OR "Desogestrel"[Mesh] OR "norgestimate, ethinyl estradiol drug combination" [Supplementary Concept] OR ((3rd generation[Title/Abstract] OR Third generation[Title/Abstract] OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh:NoExp]) AND (("Contraceptives, Oral"[Mesh:noexp] OR "Contraceptives, Oral, Combined"[Mesh] OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR Contraceptive*[Title])))		
ET Etape 2 ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH])		
- Méta-analyses et revues systématiques	01/2008 03/2012	11
Etape 1 ET Etape 3 ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Review Literature as topic"[MeSH] OR "systematic review"[ti] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "meta analysis"[ti])		
- Essais contrôlés	01/2008 03/2012	168
Etape 1 ET Etape 4 ("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as topic"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as topic"[MeSH] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR "Comparative Study"[Publication Type])		
- Etudes de cohortes	01/2008 03/2012	116
Etape 1 ET Etape 5 ("Cohort Studies"[MeSH] OR "Longitudinal Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Prospective Studies"[MeSH])		
- Etudes cas témoins	01/2008 03/2012	23
Etape 1 ET Etape 6 "Case-Control Studies"[Mesh:NoExp]		

II. Dossiers déposés par les laboratoires

Les laboratoires dont les spécialités sont citées dans le tableau 1, à l'exception des spécialités MIRLETTE 30 µg/150 µg et MIRLETTE 20 µg/150 µg dont l'AMM a été abrogée, ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS des éléments récents permettant de procéder à la réévaluation de leur service médical rendu.

III. Données fournies par l'ANSM (AFSSAPS)

L'Afssaps a réuni le 16 avril 2012 un groupe de réflexion ayant pour objectif de recueillir le point de vue de prescripteurs sur la place des contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux estroprogestatifs de 2^{ème} génération et a informé la HAS des débats et conclusions du groupe :

Les principales conclusions ont été les suivantes

1. les participants prescrivent essentiellement des contraceptifs oraux de 2^{ème} génération en première intention.
2. l'information sur le risque thromboembolique veineux est connue des participants.
3. la tolérance clinique des contraceptifs oraux de 2^{ème} génération est bonne, il n'y a pas de bénéfice supérieur démontré des contraceptifs oraux de 3^{ème} et 4^{ème} générations versus les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.
4. l'effet sur l'acné est similaire pour toutes les générations de contraceptifs oraux.
5. le premier interrogatoire est important pour la prise en compte globale des facteurs de risque, notamment l'identification des antécédents familiaux de thromboembolies veineuses (mise en place souhaitée d'un questionnaire type ou d'une « check list » pour les facteurs de risque de thromboembolies veineuses afin d'harmoniser la qualité du déroulement de l'interrogatoire).
6. Effort d'information à faire vis-à-vis des prescripteurs et des patientes sur les risques de thromboembolies veineuses (une action d'information auprès des patientes pourra être envisagée), tout en rappelant que le risque absolu est très faible.
7. Effort d'information à faire vis-à-vis des prescripteurs et des patientes sur les signes évocateurs de thrombose.
8. Promouvoir la diffusion à destination des prescripteurs d'une recommandation de privilégier en première intention des contraceptifs oraux de 2^{ème} génération dans la mesure du possible (en collaboration avec la HAS)
9. Lutter contre la sous-notification des effets indésirables par une prise de conscience des professionnels de santé

DONNEES CLINIQUES : ANALYSE DES DONNEES PUBLIEES DEPUIS LA PRECEDENTE REEVALUATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX DE 3^{EME} GENERATION (OCTOBRE 2007)

I. Efficacité

L'efficacité des méthodes contraceptives est fondée sur le calcul de l'indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femmes).

Pour l'ensemble des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, cet indice est compris entre 0 et 0,77 (cf RCP des différentes spécialités).

Aucune nouvelle donnée relative à l'efficacité des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération n'a été déposée par les laboratoires ni identifiée dans la littérature.

II. Tolérance

II.1 Risque d'infarctus du myocarde

Une étude de cohorte prospective suédoise⁵ 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).

Une analyse effectuée sur une cohorte danoise⁶ avait pour but d'étudier le risque de premier accident vasculaire cérébral ischémique et de premier infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Les accidents ischémiques transitoires n'ont pas été inclus dans l'étude. Cette cohorte a été suivie pendant 15 ans, de janvier 1995 à décembre 2009. Elle comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans hors période de grossesse, sans antécédents de cancer, d'hystérectomie, d'ovariectomie ou de stérilisation. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). L'analyse a été stratifiée sur la dose d'éthinylestradiol (50µg, 30 à 40µg, ou 20µg), le type de progestatif et la

⁵ 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

⁶ Lidegaard O, Lokkegaard E et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 336:2257-66

durée d'utilisation. Le groupe de référence était constitué des femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale ou l'ayant arrêtée. L'évaluation des risques a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et les facteurs de risque cardiovasculaire. La consommation de tabac a également été prise en compte. Il n'y avait pas de différence significative de risque entre les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale et celles l'ayant arrêtée. Au total, 1051 femmes ayant eu un accident vasculaire cérébral et 497 ayant eu un infarctus du myocarde pour 4,9 millions d'années-femmes d'utilisation de contraception hormonale ont été identifiées.

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde ne différait pas significativement selon le type de progestatif pour les contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'estradiol.

Il existait une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus de myocarde sous contraception orale pour les contraceptifs oraux contenant une dose de 20, 30 à 40 et 50 µg d'éthinylestradiol. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec la dose d'éthinylestradiol. La tendance n'était pas significative pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Ces résultats figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : risque d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception orale selon de la dose d'éthinylestradiol*

Dose d'éthinylestradiol	20 µg	30 à 40µg	50µg	p de tendance
AVC ischémique : RR [IC 95%]	1,60 [1,37 ; 1,86]	1,75 [1,61 ; 1,92]	1,97 [1,45 ; 2,66]	p=0,24
IDM : RR [IC 95%]	1,40 [1,07 ; 1,81]	1,88 [1,66 ; 2,13]	3,73 [2,78 ; 5,00]	p<0,001

AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ;

* : analyse ajustée sur le type de progestatif, l'âge et l'année calendaire

II. 2 Risque thromboembolique veineux

Une étude cas-témoins réalisée aux Pays-Bas⁷ dans 6 hôpitaux avait pour but d'étudier les facteurs de risque thromboembolique. 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 (membre supérieur ou membre inférieur) confirmée par doppler ou d'une embolie pulmonaire confirmée par scintigraphie, tomomodensitométrie hélicoïdale ou angiographie ont été inclus. 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 [2,9-4,6], de la noréthistérone de 3,9 [1,4 ; 10,6], pour ceux contenant du gestodène de 5,6 [3,7-8,4], de 7,3 [5,3-10,0] pour ceux contenant du désogestrel et de 5,9 [1,7-21] pour ceux contenant du norgestimate ; il est à noter que les résultats concernant le norgestimate reposent sur peu de cas : 9 cas dont 4 embolies pulmonaires chez les patientes traitées et 4 cas de thromboses veineuses profondes chez les contrôles.

Comparativement aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel, une augmentation du risque thromboembolique a été associée à ceux contenant du gestodène : OR = 1,6 [1-2,4] et du désogestrel : OR = 2,0 [1,4-2,8]. Le résultat n'était pas précisé pour le norgestimate.

⁷ 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: b 2921

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 plus élevé : OR = 1,9 [1,1-3,4] pour ceux contenant 50 µg et n'était pas significativement différent : OR = 0,8 [0,5-1,2] pour ceux contenant 20 µg.

L'évolution du risque thromboembolique en fonction de la durée de la contraception a été étudiée de façon groupée pour le lévonorgestrel, le gestodène et le désogestrel. Le risque était plus élevé dans les 3 premiers mois de la contraception : OR 12,6 [7,1-22,3] qu'au-delà : OR = 8,3 [4,7-14,5] entre 3 et 6 mois, OR = 7,5 [4,7-12,2] entre 6 et 12 mois et OR = 5 [3,4-7,4] entre 12 et 24 mois ; le risque restait ensuite du même ordre pour des durées allant jusqu'à plus de 60 mois.

Une étude de cohorte danoise⁸ effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thromboembolique sous contraception hormonale. L'étude a duré de janvier 1995 à décembre 2005. La population de l'étude comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardiovasculaire. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données recueillies sur la contraception comprenaient la période d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif), 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. Au total, 4213 premiers épisodes thrombotiques ont été enregistrés, dont 2045 sous contraception orale. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et la durée d'utilisation.

L'incidence des événements thromboemboliques 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 et 30-40 µg pour le lévonorgestrel (17%) et pour la noréthistérone (32%) ; diminution significative du risque entre 30-40 et 20 µg pour le désogestrel et le gestodène (18%). Ce risque diminue aussi avec la durée d'utilisation (tous contraceptifs oraux estroprogestatifs groupés) : rapport des taux d'incidence = 4,17 [3,73 ; 4,66] pendant la première année à 2,76 [2,53 ; 3,02] après plus de 4 ans d'utilisation.

Comparativement aux contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et pour une même dose d'estrogène, le rapport des taux d'incidence d'événements thromboemboliques a été significativement plus élevé pour les contraceptifs oraux contenant du désogestrel : 1,82 [1,49-2,22] et du gestodène : 1,86 [1,59-2,18] ; le rapport a été 0,98 [0,71-1,37] pour la noréthistérone et de 1,19 [0,96-1,47] pour le norgestimate.

Une étude cas-témoins⁹ réalisée en Autriche avait pour but de comparer le risque thromboembolique sous contraceptifs oraux contenant du gestodène à celui observé sous contraceptif oral 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

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

9 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

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 thromboemboliques, 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 contraceptifs oraux contenant du gestodène et 3,14 [2,21-4,47] pour les contraceptifs oraux de 2ème génération.

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

Les odds ratio ajustés pour les contraceptifs oraux contenant du gestodène par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération pour l'ensemble des accidents thromboemboliques 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 thromboembolique entre les contraceptifs oraux 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.

Une étude¹⁰ réalisée au Danemark sur la même cohorte que celle ayant fait l'objet d'une publication antérieure⁶ avait pour but d'évaluer le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux estroprogestatifs en fonction du type de progestatif et de la dose d'estrogènes. Cette cohorte a inclus toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Les données collectées concernant les contraceptifs oraux ont concerné le type de progestatif, la dose d'estrogène, la durée d'utilisation. Les cas ont été considérés comme confirmés lorsqu'ils ont été suivis d'une prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines.

Les dossiers de 200 cas sélectionnés au hasard ont été évalués sur les signes cliniques avec confirmation par échographie, phlébographie, scanner ou scintigraphie et prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines après le diagnostic. L'évaluation a été faite à l'aveugle pour la prise de contraceptifs oraux.

L'analyse a été stratifiée sur l'âge, la durée d'utilisation, le niveau d'études, l'année calendaire.

Au total, 1 296 femmes ont été incluses dans l'analyse, pour une durée de suivi de 8 010 290 années femmes ; 4 307 premiers épisodes d'accident thromboembolique ont été

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

enregistrés, dont 2 847 ont été confirmés. Par rapport aux non utilisatrices, le risque relatif de premier accident thromboembolique confirmé pour les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé à la noréthistérone était de 2,2 [1,1 ; 4,5], au lévonorgestrel de 2,9 [2,2 ; 3,8], au désogestrel de 6,6 [5,6 ; 7,8], au gestodène de 6,2 [5,6 ; 7,0] et au norgestimate de 3,5 [2,9 ; 4,3].

Par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé à du lévonorgestrel et en ajustant sur la durée d'utilisation, les utilisatrices de contraceptifs contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel avaient un risque d'accident thromboembolique confirmé de 2,2 [1,7 ; 3] et au gestodène de 2,1 [1,6 ; 2,8] : le risque n'était pas significativement augmenté avec les contraceptifs contenant de la noréthistérone : 0,8 [0,4 ; 1,6] ou du norgestimate : 1,2 [0,9 ; 1,6].

Le risque par rapport aux non utilisatrices diminuait avec la durée d'utilisation pour le lévonorgestrel : (RR = 4,1 [2,7 ; 6,2] pour moins de 3 mois d'utilisation à 1,9 [1,5 ; 2,4] pour plus de 4 ans d'utilisation) et pour le norgestimate : (RR = 3,8 [2,6 ; 5,6] pour moins de 3 mois d'utilisation à 1,8 [1,3 ; 2,6] pour plus de 4 ans d'utilisation). Il n'était toutefois pas précisé si cette diminution est significative.

Le risque ne diminuait pas avec la durée d'utilisation pour le désogestrel : (RR = 4,6 [3,01 ; 7] pour moins de 3 mois d'utilisation à 4,6 [3,6 ; 5,9] pour plus de 4 ans d'utilisation) et pour le gestodène (RR = 4,8 [3,9 ; 6,1] pour moins de 3 mois d'utilisation à 3,9 [3,4 ; 4,5] pour plus de 4 ans d'utilisation).

Une revue systématique¹¹ d'études publiées entre janvier 1995 et avril 2010 avait pour but de déterminer l'effet des contraceptifs hormonaux combinés quelle que soit leur voie d'administration sur le risque thromboembolique veineux. Les publications retenues ont été des études observationnelles : cas-témoins et cohortes. Les analyses ont inclus les études de Van Hyclama (2009) et de (Lidegaard 2009).

Deux analyses ont comparé les contraceptifs contenant du gestodène à ceux contenant du lévonorgestrel. L'une d'elles a inclus 8 études cas-témoins : l'odds ratio était de 1,49 [1,13-1,96], avec toutefois une hétérogénéité significative entre les études. L'autre a inclus 5 études de cohortes : le rapport des risques était de 1,33 [1,08-1,63].

Deux analyses ont comparé les contraceptifs contenant du désogestrel à ceux contenant du lévonorgestrel. L'une d'elles a inclus 10 études cas-témoins : l'odds ratio était de 1,62 [1,33-1,97], avec toutefois une hétérogénéité significative entre les études. L'autre a inclus 8 études de cohortes : le risque relatif était de 1,93 [1,31-2,85], avec là aussi une hétérogénéité significative entre les études.

Une analyse ayant inclus 4 études cas témoins a comparé les contraceptifs contenant du norgestimate à ceux contenant du lévonorgestrel : l'odds ratio était de 1,11 [0,84 ; 1,46].

II.3 Tolérance clinique

L'étude COCON¹² 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 contraceptifs oraux de 3^{ème} génération (OR 2,3 ;

11 Martinez F. et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. Eur.J. Reprod. Contracept. Reprod.Health Care.2012 ; 17: 7-29.

12 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

[IC à 95% :1,1 – 5,7], $p=0,01$). Toutefois, dans une analyse en sous-groupe chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux dosées à 30 µg d'œstrogène, les femmes utilisant un contraceptif oral contenant du désogestrel ont signalé moins souvent une diminution de la fréquence des règles que les femmes utilisant un contraceptif oral 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 systématique Cochrane¹³ avait pour but de comparer les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinylestradiol 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. Un taux plus élevé de problèmes de saignements et d'interruptions a été constaté avec les contraceptifs comportant une faible dose d'œstrogènes. Cependant la plupart des études comparaient des contraceptifs oraux contenant des progestatifs différents qui peuvent aussi être à l'origine de différences sur le plan des saignements.

Une revue systématique Cochrane¹⁴ avait pour but d'étudier l'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs dans le traitement de l'acné faciale en comparaison à un placebo ou à d'autres traitements actifs au cours d'études contrôlées randomisées. Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de lévonorgestrel (100 µg) et d'éthinylestradiol (20 µg) à un placebo a trouvé une amélioration significative sous contraceptif oral pour le nombre total de lésions, de lésions inflammatoires et non inflammatoires et proportion de femmes n'ayant plus ou pratiquement plus de lésion au cycle 6 évaluée par le médecin et évalué par la patiente.

Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de norgestimate (triphasique) et d'éthinylestradiol (35 µg) à un placebo a trouvé une amélioration significative sous traitement actif pour le nombre total de lésions, de lésions inflammatoires, de comédons et proportion de femmes n'ayant plus ou pratiquement plus de lésion au cycle 6 évaluée par le médecin.

Trois études ont comparé une association lévonorgestrel et d'éthinylestradiol à une association de désogestrel et d'éthinylestradiol. Il n'a pas été effectué d'analyse groupée. Deux de ces études ont comparé une association de lévonorgestrel 100 µg /éthinylestradiol 30 µg à une association désogestrel 150 µg / éthinylestradiol 30 µg ; l'une a conclu à une amélioration sous contraceptif contenant du lévonorgestrel par rapport à celui contenant du désogestrel, l'autre n'a pas montré de différence entre les groupes. Une étude ayant comparé deux contraceptifs contenant les mêmes progestatifs aux mêmes doses associés à 20 µg d'éthinylestradiol a conclu à un résultat plus favorable sous association contenant du désogestrel que du lévonorgestrel.

Les auteurs ont conclu à une amélioration de l'acné sous contraceptif oral comparé au placebo, sans différence nette d'efficacité entre les différents types de contraceptifs oraux.

Une revue systématique Cochrane¹⁵ avait pour but d'étudier une éventuelle association entre l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs et des variations de poids au cours d'études contrôlées randomisées. Il n'y a pas eu d'analyse groupée des études. Une comparaison levonorgestrel 100 µg / ethinylestradiol 20 µg versus placebo n'a pas montré de modification significative du poids à 6 cycles de traitement. Il en a été de même pour une étude ayant comparé une association norgestrel 300 µg / ethinylestradiol 30 µg versus

13 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.

14 Arowojolu et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425.

15 Gallo MF et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane database of systematic reviews* 2011, Issue 9. ART.No.: CD003987

aucun traitement. Il n'a pas été recensé d'étude comparant un contraceptif oral de 3^{ème} génération à un placebo ou à l'absence de traitement.

Trois études ont comparé un contraceptif oral de 1^{ère} génération (contenant de la noréthistérone) à un contraceptif oral de 2^{ème} génération (contenant du lévonorgestrel). Elles n'ont pas montré de différence significative entre ces traitements.

Deux études ont comparé un contraceptif oral de 1^{ère} génération (contenant de la noréthistérone) à un contraceptif oral de 3^{ème} génération : une étude a montré une différence significative en faveur du contraceptif contenant du désogestrel, l'autre n'a pas montré de différence significative avec le contraceptif contenant du norgestimate.

Six études ont comparé des contraceptifs de 2^{ème} génération (contenant du lévonorgestrel) à des contraceptifs de 3^{ème} génération. Cinq de ces études ont utilisé des contraceptifs oraux contenant du désogestrel : une a conclu à une différence significative en faveur du lévonorgestrel, les 4 autres n'ont pas montré de différence significative. Une étude ayant utilisé un contraceptif oral contenant du gestodène a conclu à une différence significative en faveur de celui-ci.

Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un effet important des contraceptifs oraux sur le poids.

Une revue systématique Cochrane¹⁶ avait pour but de comparer les contraceptifs oraux mini dosés en estradiol (< 50 µg) et contenant différents progestatifs en termes d'efficacité contraceptive, de taux de continuation, de contrôle du cycle et d'effets indésirables au cours d'études contrôlées randomisées.

Les données étaient insuffisantes pour conclure à d'éventuelles différences en termes d'efficacité contraceptive.

Il a été observé une différence significative concernant le taux d'arrêt, en faveur des contraceptifs de 2^{ème} génération par rapport aux contraceptifs de 1^{ère} génération (3 études : norethisterone versus norgestrel ou lévonorgestrel). Cette comparaison ne concernait que les contraceptifs oraux monophasiques.

Il a été observé une différence significative concernant le taux d'arrêt en faveur des contraceptifs de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} génération (3 études). Cependant, cette différence n'était plus significative lorsque n'étaient incluses que les études en double aveugle (2 études). Cette comparaison ne concernait que les contraceptifs oraux monophasiques.

Les saignements intermenstruels étaient moins fréquents avec les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération qu'avec les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération dans 1 étude en double aveugle : gestodène versus lévonorgestrel.

Il n'a pas été trouvé de différence entre les 2^{ème} et 3^{ème} générations pour le nombre d'interruptions non liées à des troubles du cycle, pour les interruptions liées à des troubles du cycle, pour les effets indésirables autres que les troubles du cycle dans leur ensemble et pour les mastodynies, céphalées, et « autres effets indésirables », étudiés séparément.

Il n'a pas été fait de comparaison entre les contraceptifs contenant du norgestimate et ceux contenant du lévonorgestrel.

Il n'a pas été trouvé de différence pour les critères de tolérance entre les contraceptifs contenant du désogestrel et du lévonorgestrel, entre ceux contenant du gestodène et du lévonorgestrel, et entre les contraceptifs de 1^{ère} et 3^{ème} générations.

Les auteurs ont conclu que la différence en faveur des contraceptifs oraux contenant du gestodène par rapport au lévonorgestrel concernant les saignements intermenstruels nécessitait confirmation.

¹⁶ Lawrie et al. Types of progestogens in combined oral contraception : effectiveness and side-effects. *Cochrane database of systematic reviews* 2011, Issue 5. Art.No.:CD004861.

III. Conclusion

Il n'a pas été identifié de données permettant de différencier les contraceptifs de 3^{ème} génération de ceux de 1^{ère} et 2^{ème} génération en matière d'efficacité.

Risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral :

Une étude de cohorte suédoise n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (ajusté sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires) chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des contraceptifs oraux, ni de variation du risque en fonction du type de contraception (génération du progestatif et dose d'estrogène).

Une analyse effectuée sur une cohorte danoise a étudié le risque de premier accident vasculaire cérébral ischémique et de premier infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Le groupe de référence était constitué des femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale ou l'ayant arrêtée. Cette étude a conclu à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus de myocarde sous contraception orale, sans différence significative en fonction de la nature du progestatif. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec la dose d'éthinylestradiol. La tendance n'était pas significative pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Risque thromboembolique veineux :

Concernant le gestodène et le désogestrel, une étude cas-témoins, deux études réalisées à quelques années d'intervalles sur la même cohorte et une revue systématique ont conclu à une augmentation significative du risque thromboembolique sous contraceptif oraux de 3^{ème} génération contenant du gestodène ou du désogestrel par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel. Dans l'étude cas-témoins et les deux analyses de cohorte, le risque n'était pas augmenté pour les contraceptifs oraux de 1^{ère} génération contenant de la noréthistérone par rapport à ceux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel.

Pour le gestodène, le risque était compris selon les études entre 1,3 [1,1 ; 1,6] et 2,1 [1,6 ; 2,8] par rapport au lévonorgestrel. Pour le désogestrel, le risque était compris selon les études entre 1,8 [1,5 ; 2,2] et 2,2 [1,7 ; 3] par rapport au lévonorgestrel. Seule une étude cas-témoins n'a pas mis en évidence de différence de risque thromboembolique entre les contraceptifs oraux contenant du gestodène et les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

Concernant le norgestimate, une étude cas-témoins a conclu à une augmentation du risque thromboembolique, du même ordre que celle observée avec le gestodène et le désogestrel par rapport aux femmes non traitées. Deux études réalisées à quatre ans d'intervalle sur la même cohorte et une revue systématique n'ont pas montré d'augmentation significative du risque thromboembolique sous contraceptif oraux de 3^{ème} génération contenant du norgestimate par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel.

Dans une étude de cohorte, le risque diminuait avec la durée d'utilisation pour le lévonorgestrel et pour le norgestimate. Il ne diminuait pas avec la durée d'utilisation pour le désogestrel ni pour le gestodène.

La Commission de la transparence prend acte du fait que le poids de la preuve du surrisque du norgestimate est moindre que celui du gestodène et du désogestrel. Toutefois elle considère que les données disponibles ne permettent pas actuellement de différencier le norgestimate du gestodène et du désogestrel en termes de surrisque thromboembolique veineux. La Commission de la transparence sera donc à l'avenir attentive à toute nouvelle donnée scientifique concernant plus particulièrement le norgestimate.

En conséquence, chez des femmes utilisant un contraceptif oral de 3^{ème} génération, il n'y a pas lieu de procéder à un changement brutal de ce contraceptif. Ce changement est une décision à prendre à échéance de la prescription en cours (3 à 6 mois), en accord avec le prescripteur.

Tolérance clinique

Acné :

Une revue systématique Cochrane avait pour but d'étudier l'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs dans le traitement de l'acné faciale en comparaison à un placebo ou à d'autres traitements actifs au cours d'études contrôlées randomisées.

Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de lévonorgestrel (100 µg) et d'éthinylestradiol (20 µg) à un placebo a trouvé une amélioration significative de l'acné sous contraceptif oral. Une analyse portant sur 2 études ayant comparé une association de norgestimate (triphase) et d'éthinylestradiol (35 µg) à un placebo, a trouvé une amélioration significative de l'acné sous contraceptif oral.

Il n'a pas été possible d'effectuer d'analyse groupée des études ayant comparé des contraceptifs oraux de 2^{ème} et 3^{ème} générations. D'autre part, les résultats de ces études étaient discordants. Les auteurs ont conclu à une amélioration de l'acné sous contraceptif oral comparé au placebo, sans différence nette d'efficacité entre les différents types de contraceptifs oraux.

Prise de poids :

Une revue systématique Cochrane avait pour but d'étudier une éventuelle association entre l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs et des variations de poids au cours d'études contrôlées randomisées

Il n'a pas été possible d'effectuer d'analyse groupée des études Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un effet important des contraceptifs oraux sur le poids.

Contrôle du cycle et autres symptômes cliniques :

Une revue systématique Cochrane a comparé les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinylestradiol à ceux en contenant une dose supérieure, en termes de saignements et de taux d'interruptions. Bien que les saignements et les interruptions aient été plus fréquents avec les pilules faiblement dosées, les auteurs n'ont pas pu conclure, car la plupart des études comparaient des contraceptifs oraux contenant des progestatifs différents qui pouvaient aussi être à l'origine des différences constatées.

Une revue systématique Cochrane a comparé les contraceptifs oraux mini dosés en estradiol (< 50 µg) et contenant différents progestatifs en termes d'efficacité contraceptive, de taux de continuation, de contrôle du cycle et d'effets indésirables au cours d'études contrôlées randomisées

Il a été observé une différence significative pour le taux d'arrêt pour les contraceptifs oraux monophasiques en faveur des contraceptifs de 3^{ème} génération, cette différence n'était plus significative lorsque n'étaient incluses que les études en double aveugle. Les saignements intermenstruels étaient moins fréquents avec les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération (1 étude en double aveugle : gestodène versus lévonorgestrel). Il n'a pas été trouvé de différence entre les 2^{ème} et 3^{ème} génération pour le nombre d'interruptions non liées à des troubles du cycle, pour les interruptions liées à des troubles du cycle, pour les autres effets indésirables dans leur ensemble et pour les mastodynies, céphalées, autres, étudiés séparément.

Les auteurs ont conclu que la différence en faveur des contraceptifs oraux contenant du gestodène par rapport au lévonorgestrel concernant les saignements intermenstruels nécessitait confirmation.

Une enquête téléphonique 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'œstrogène, nature du progestatif, séquence d'administration).

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

Contraceptifs oraux de 3^{ème} génération contenant 15 µg d'éthinylestradiol

En l'absence de données suffisantes concernant leur tolérance, les contraceptifs œstroprogestatifs de 3^{ème} génération contenant moins de 20 µg d'éthinylestradiol ne peuvent être distingués des autres contraceptifs œstroprogestatifs de 3^{ème} génération.

Place des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération dans la stratégie contraceptive

La Commission de la transparence a, depuis 2007, recommandé de ne prescrire les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération qu'en deuxième intention. Cependant, la notion de seconde intention a pu être comprise différemment selon les prescripteurs :

- en cas d'éventuelle intolérance avérée après essai d'un contraceptif de 1^{ère} ou 2^{ème} génération,
- en cas d'éventuelle intolérance avérée après plusieurs essais successifs de différents contraceptifs oraux de 1^{ère} ou 2^{ème} génération,

ce qui correspond à une situation de deuxième intention

- en instauration de traitement après que le prescripteur, au vu des antécédents et du contexte particulier de la femme ait décidé de refuser d'emblée un contraceptif oral de 1^{ère} ou 2^{ème} génération,

cette interprétation étant équivalente à une première intention.

Les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en deuxième intention.

DONNÉES D'UTILISATION

Etude de la prescription de contraceptifs oraux à partir des données IMS*

	2009	2010	2011
1^{ère} génération			
Cumul Nb de prescriptions, en milliers	165	143	84
GENERALISTE, %	65,2	70,5	73,2
GYNECOLOGUE, %	34,1	28,8	26,8
DERMATOLOGUE, %	0,7	0,7	0,0
2^{ème} génération			
Cumul Nb de prescriptions, en milliers	3 542	3 306	3 219
GENERALISTE, %	66,0	68,0	68,0
GYNECOLOGUE, %	33,8	31,7	31,2
DERMATOLOGUE, %	0,4	0,3	0,6
ENDOCRINOLOGUE, %	0,1	0,1	0,0
3^{ème} génération			
Cumul Nb de prescriptions, en milliers	1 762	2 185	2 058
GYNECOLOGUE, %	62,3	57,3	54,2
GENERALISTE, %	37,2	42,3	44,7
DERMATOLOGUE, %	0,2	0,2	0,9
ENDOCRINOLOGUE, %	0,2	0,1	0,1
NEURO-PSYCHIATRE, %	0,0	0,0	0,1
PEDIATRE, %	0,1	0,0	0,0

*Source : Afssaps avril 2012

Chiffres de ventes: Evolution des parts de marché des COC (Source Afssaps. Série France entière - ventes aux collectivités incluses)

	2007	2008	2009	2010
Première génération	3,6%	3,5 %	3,0 %	1,5 %
Deuxième génération	54,5 %	53,8 %	52,7 %	50,0 %
Troisième génération	32,3 %	30,3 %	29,3 %	32,0 %
Autres contraceptifs oraux estroprogestatifs	9,6%	12,5%	15%	16,5%

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

I Réévaluation du service médical rendu (SMR)

L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.

Ces spécialités entrent dans le cadre préventif des grossesses non désirées.

Compte-tenu des données d'efficacité (inchangées par rapport aux précédentes évaluations de la Commission) mais de données de tolérance ayant confirmé et quantifié un surrisque d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération (à base de norgestrel ou de lévonorgestrel associé à l'éthinylestradiol) et de 1^{ère} génération (à base de noréthistérone associé à l'éthinylestradiol), le rapport efficacité/effets indésirables doit être considéré comme faible.

Intérêt de santé publique

Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).

Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas nécessairement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.

Au vu des données disponibles, l'impact que représenterait l'augmentation éventuelle de la couverture contraceptive induite par la prise en charge des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération pourrait être contrebalancé par le surcroît d'événements thromboemboliques veineux sous contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} générations, chez des femmes en bonne santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération.

Il existe de nombreuses alternatives à ces contraceptifs

Suite aux précédents avis de la Commission de la transparence, les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en deuxième intention.

En 2012, la Commission de la transparence prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération, considère que le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'**insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.