

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 13 juin 2018  
a fait l'objet d'une audition le 11 juillet 2018.  
L'avis définitif a été adopté le 25 juillet 2018****Norgestimate/éthinyloestradiol*****OPTIKINZY 250 µg/35µg****B/28 comprimés (CIP : 34009 301 333 8 5)**

Laboratoire NEXMED PHARMA

Code ATC	<b>G03AA11 (contraceptifs hormonaux à usage systémique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Contraception orale. La décision de prescrire OPTIKINZY doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) d'une part, et du risque de TEV associé à OPTIKINZY en comparaison aux autres CHC, d'autre part (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4). »</b>

***Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</b>
<b>ISP</b>	<b>OPTIKINZY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie contraceptive</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données disponibles qui ne permettent pas de conclure formellement à une absence de différence sur le plan du risque thromboembolique entre les contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et ceux contenant norgestimate (OPTIKINZY),</li> <li>- le risque d'augmentation d'événement thromboembolique avec celle de la dose d'éthinylestradiol,</li> <li>- l'absence d'avantage démontré sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance clinique par rapport aux contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel,</li> <li>- et les nombreuses alternatives contraceptives disponibles,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère qu'OPTIKINZY n'a pas de place dans la stratégie contraceptive.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23 janvier 2018 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateur de la fonction génitale G03A Contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AA Progestatifs et estrogènes en association fixe G03AA11 Norgestimate et éthinylestradiol

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux d'un contraceptif oral combiné éthinylestradiol/norgestimate : OPTIKINZY.

Cette spécialité a obtenu une AMM en tant que spécialité hybride (en raison de la présence supplémentaire de 7 comprimés placebo dans chaque plaquette) de CILEST, sa spécialité de référence, dont l'AMM a été abrogée.

En juin 2012, la commission de la Transparence a procédé à une réévaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération<sup>1</sup>. Les contraceptifs oraux concernés par cette réévaluation, dits de troisième génération, étaient les spécialités composées d'une des trois associations de principes actifs suivantes:

- désogestrel / éthinylestradiol,
- gestodène / éthinylestradiol,
- norgestimate /éthinylestradiol (CILEST, dont OPTIKINZY est hybride).

La Commission a conclu à un Service Médical Rendu insuffisant pour l'ensemble de ces contraceptifs de 3<sup>e</sup> génération : « 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<sup>ème</sup> génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> ou de 1<sup>ère</sup> génération, considère que le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. »

Il était cependant précisé dans la conclusion de l'analyse des données cliniques concernant le risque thromboembolique veineux : « 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. »

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe\\_reevaluation\\_c3g.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf)

## 03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

---

« « Contraception orale.

La décision de prescrire OPTIKINZY doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) d'une part, et du risque de TEV associé à OPTIKINZY en comparaison aux autres CHC, d'autre part (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4) »

## 04 POSOLOGIE

---

« Adultes

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure. La prise de comprimés est continue. Un comprimé est pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs.

Chaque plaquette est débutée après la prise d'un dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation survient généralement 2-3 jours après le début de la prise des comprimés placebos et peut ne pas être terminée avant de commencer la plaquette suivante.

Population pédiatrique :

OPTIKINZY est contre-indiqué chez les filles qui n'ont pas atteint l'âge de la puberté – avant la ménarche (voir la section 4.3).

Personnes âgées :

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée chez les femmes post-ménopausées. »

## 05 BESOIN MÉDICAL

---

La « fiche mémo » de la HAS « contraception chez la femme adulte en âge de procréer », actualisée en 2015, a énuméré les méthodes contraceptives disponibles :

« Les méthodes ci-après sont présentées dans l'ordre adopté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cette présentation ne préjuge en rien de leur niveau d'efficacité, ni de leur fréquence d'utilisation en France :

- Méthodes hormonales – Estroprogestatifs (oraux, anneau vaginal, patch transdermique)
- Méthodes hormonales – Progestatifs (pilule, implant sous-cutané, injection intramusculaire)
- Dispositifs intra-utérins (DIU) (DIU au cuivre, au lévonorgestrel [LNG])
- Méthodes barrières (préservatifs masculins et féminins, diaphragme et cape cervicale, spermicides)
- Méthodes naturelles (retrait, méthodes d'abstinence périodique et d'auto-observation)
- Méthodes de stérilisation

Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Il est donc nécessaire d'associer un préservatif à toute autre méthode contraceptive si une protection contre les IST/sida est recherchée.<sup>2</sup>»

Au regard des nombreuses alternatives contraceptives déjà existantes et notamment les combinaisons estroprogestatives orales, le besoin médical peut être considéré comme couvert.

---

<sup>2</sup> HAS, Fiche Mémo, Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG), version de juillet 2013 mise à jour en janvier 2015

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Contraceptifs combinés oestroprogestatifs oraux :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Associations d'éthinylestradiol et de norgestimate</b>						
TRIAFEMI (éthinyloestradiol 35 µg / norgestimate 180/215/250 µg) <i>EFFIK</i>	oui	Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée; ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire.	–	–	–	non
EFFIPREV (éthinyloestradiol 35 µg / norgestimate 250 µg) <i>EFFIK</i>	oui	Contraception orale	19/09/2012	insuffisant	–	non
<b>Associations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel</b>						
LOVAVULO Gé (éthinyloestradiol 20 µg / lévonorgestrel 100 µg) <i>LABORATOIRES MAJORELLE</i>	Non	Contraception orale	16/09/2015	important	ASMR V par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération. (08/09/2010)	oui
LEELOO Gé (éthinyloestradiol 20 µg / Lévonorgestrel 100 µg) <i>TEVA</i>	Non	Contraception orale	01/04/2015	important	ASMR V par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération. (10/02/2010)	oui
LEVONORGESTREL/ETHINYL ESTRADIOL (éthinyloestradiol 20 µg / lévonorgestrel 100 µg) <i>CRISTERS, EG, MYLAN, SANDOZ, ZENTIVA</i>	Non	Contraception orale	14/12/2016 11/06/2014 15/04/2015 02/03/2016 05/10/2016	important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de lévonorgestrel/éthinyloestradiol déjà remboursables.	oui
LUDEAL Gé (éthinyloestradiol 30 µg / lévonorgestrel 150 µg)	Non	Contraception orale	–	important	–	oui

<i>PIERRE FABRE</i>						
MINIDRIL (éthynylestradiol 30 µg / lévonorgestrel 150 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	05/03/ 2014	important	–	oui
LEVONORGESTREL/ETHINYL ESTRADIOL (éthynylestradiol 30 µg / lévonorgestrel. 150 µg) <i>BIOGARAN ; EG ; MYLAN ; ZENTIVA</i>	Non	Contraception hormonale orale	–	important	–	oui
ADEPAL (éthynylestradiol 30/40 µg / lévonorgestrel 150/200 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	05/03/ 2014	important	–	oui
PACILIA Gé (éthynylestradiol 30/40 µg / lévonorgestrel 150/200 µg) <i>BIOGARAN</i>	Non	Contraception hormonale orale	–	important	–	oui
DAILY Gé (éthynylestradiol 30/40/30 µg / lévonorgestrel 50/75/125 µg) <i>PIERRE FABRE</i>	Non	Contraception hormonale orale	–	important	–	oui
EVANECIA Gé (éthynylestradiol 30/40/30 µg / lévonorgestrel 50/75/125 µg) <i>BIOGARAN</i>	Non	Contraception hormonale orale	–	important	–	oui
TRINORDIOL (éthynylestradiol 30/40/30 µg / lévonorgestrel 50/75/125 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	22/02/ 2017	important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites. (22/02/2017)	oui
SEASONIQUE (éthynylestradiol 30/10 µg / lévonorgestrel 150 µg) <i>TEVA</i>	Non	Contraception orale	–	–	–	non
<b>Associations d'éthinylestradiol et de gestodène</b>						
MINESSE (éthynylestradiol 15 µg / gestodène 60 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	–	non
MELODIA (éthynylestradiol 15 µg / gestodène 60 µg) <i>BAYER</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	–	non
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL (éthynylestradiol 15 µg / gestodène. 60 µg) <i>ARROW, TEVA; BIOGARAN ; CRISTERS ; EG, MYLAN ; ZENTIVA</i>	Non	Contraception hormonale orale	NA	insuffisant	–	non
CARLIN Gé 20 (éthynylestradiol 20 µg / gestodène 75 µg) <i>EFFIK</i>	Non	Contraception orale	20/10/ 2010	important	V	non
HARMONET (éthynylestradiol 20 µg / gestodène 75 µg)	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	V (03/11/2010)	non

<i>PFIZER</i>						
MELIANE (éthynylestradiol 20 µg / gestodène 75 µg) <i>BAYER</i>	Non	Contraception orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (31/03/2010)	non
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL (éthynylestradiol 20 µg / gestodène 75 µg) <i>BIOGARAN, EG, TEVA, MYLAN, ZENTIVA</i>	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	V (20/07/2011)	non
CARLIN Gé 30 (éthynylestradiol 30 µg / gestodène 75 µg) <i>EFFIK</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (20/10/2010)	non
MINULET (éthynylestradiol 30 µg + gestodène 75 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	V (03/11/2010)	non
GESTODENE ETHINYLESTRADIOL (éthynylestradiol 30 µg / gestodène. 75 µg) <i>BIOGARAN, EG; MYLAN ; TEVA ; ZENTIVA</i>	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	V (02/11/2011)	non
PERLEANE Gé (éthynylestradiol 30/40/30 µg / gestodène 50/70/100 µg) <i>BIOGARAN</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (03/11/2010)	non
TRI-MINULET (éthynylestradiol 30/40/30 µg / gestodène 50/70/100 µg) <i>PFIZER</i>	Non	Contraception hormonale orale	20/06/ 2012	insuffisant	V (03/11/2010)	non
<b>Associations d'éthinylestradiol et de désogestrel</b>						
DESOBEL Gé 20 (éthynylestradiol 20 µg / désogestrel 150 µg) <i>EFFIK</i>	Non	Contraception orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (16/12/2009)	non
MERCILON (éthynylestradiol 20 µg / désogestrel 150 µg) <i>MSD</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	–	non
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL (éthynylestradiol 20 µg / désogestrel. 150 µg) <i>ZENTIVA, BIOGARAN, EG, MYLAN</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (13/01/2010)	non
VARNOLINE CONTINU (éthynylestradiol 30 µg / désogestrel 150 µg) <i>MSD</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (27/05/2009)	non
DESOBEL Gé 30 (éthynylestradiol 30 µg / désogestrel 150 µg) <i>EFFIK</i>	Non	Contraception orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (16/12/2009)	non
VARNOLINE (éthynylestradiol 30 µg / désogestrel 150 µg) <i>MSD</i>	Non	Contraception orale	19/09/ 2012	insuffisant	–	non
DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL (éthynylestradiol 30 µg / désogestrel. 150 µg) <i>ZENTIVA, BIOGARAN, EG, MYLAN</i>	Non	Contraception hormonale orale	19/09/ 2012	insuffisant	V (16/12/2009)	non

<b>Associations d'éthinylestradiol et de drospirénone</b>						
BELANETTE Gé (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
DROSPIBEL Gé 20 (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) EFFIK	Non	Contraception orale	-	-	-	non
JASMINELLE (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
DROSPIRENONE ETHINYLESTRADIOL (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) BIOGARAN, MYLAN, SANDOZ	Non	Contraception orale	-	-	-	non
JASMINELLE CONTINU (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
IZEANE (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) Biogaran	Non	Contraception orale	-	-	-	non
YAZ (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
DROSPIRENONE ETHINYLESTRADIOL (éthinyloestradiol 20 µg / drospirénone 3 mg) MYLAN CONTINU / MYLAN PHARMA CONTINU	Non	Contraception orale	-	-	-	non
CONVULINE Gé (éthinyloestradiol 30 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
DROSPIBEL Gé 30 (éthinyloestradiol 30 µg / drospirénone 3 mg) EFFIK	Non	Contraception orale	-	-	-	non
JASMINE (éthinyloestradiol 30 µg / drospirénone 3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
DROSPIRENONE ETHINYLESTRADIOL (éthinyloestradiol 30 µg / drospirénone 3 mg) BIOGARAN, MYLAN, SANDOZ	Non	Contraception orale	-	-	-	non
<b>Associations d'éthinylestradiol et d'autres progestatifs</b>						
TRIELLA (éthinyloestradiol 35 µg / noréthistérone 50/75/100 µg) JANSSEN	Non	Contraception orale	01/07/ 2015	important	-	Oui
BELARA/BELARACONTINU (éthinyloestradiol 30 µg / chlormadinone 2 mg)	Non	Contraception hormonale orale	-	-	-	non



GEDEON RICHTER						
QLAIRA (estradiol valérate 3/2/2/1 mg / diénogest 2/3 mg) BAYER	Non	Contraception orale	-	-	-	non
ZOELY (estradiol 1,5 mg / nomégestrol acétate 2,5 mg) TEVA	Non	Contraception orale	-	-	-	non

\*classe pharmaco-thérapeutique

Autres comparateurs médicamenteux :

- Autres contraceptifs estroprogestatifs (voie non orale) :
  - o EVRA : dispositif transdermique (norelgestromine/ éthinylestradiol) (non remboursable)
  - o NUVARING : système de diffusion vaginal (étonogestrel/ éthinylestadiol) (non remboursable)
- Contraceptifs uniquement progestatifs
  - o CERAZETTE et génériques : désogestrel (certains sont remboursables)
  - o MICROVAL : lévonorgestrel (remboursable)

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dispositifs intra-utérins, spermicides, préservatifs.

### Conclusion

**Les comparateurs pertinents de OPTIKINZY sont les contraceptifs hormonaux combinés par voie orale ayant un SMR important mentionnés dans le tableau ci-dessus.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

### 1) AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date) / Non / Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Portugal Etinilestradiol + Norgestimato Nexmed Pharma PT/H/1561/001/DC	Oui	Contraception orale La décision de prescrire Etinilestradiol + norgestimato Nexmed Pharma doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Etinilestradiol + norgestimato Nexmed Pharma en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Suède  Amorest® 123925 et 413624 Campus Farma	Oui	Contraception pour les femmes. La décision de prescrire Amorest doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Amorest en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 2) prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Suède The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Oui (2015) Amorest®	Contraception féminine

## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les données disponibles reposent sur le rapport d'évaluation de l'EMA concernant le risque thromboembolique veineux selon les contraceptifs hormonaux combinés<sup>3</sup> et 4 études relatives à la tolérance des contraceptifs estroprogestatifs :

- Une revue systématique avec méta-analyse en réseau d'études observationnelles<sup>4</sup> ayant évalué le risque thromboembolique veineux chez les femmes en bonne santé utilisant un contraceptif oral combiné (COC) et en particulier l'effet du progestatif utilisé.

<sup>3</sup> EMA. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. 16 janvier 2014.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500160272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500160272.pdf)

<sup>4</sup> Stegeman B. H. *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 ;347:f5298

- Une étude publiée<sup>5,6</sup> constituée de deux études cas-témoins ayant évalué l'association entre l'utilisation d'un COC et le risque thromboembolique veineux, et en particulier l'effet de la nature du progestatif.
- Une revue systématique avec méta-analyse d'études observationnelles<sup>7</sup> ayant évalué le risque thromboembolique veineux associé aux COC contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol associé à différents progestatifs.
- Une étude de cohorte française<sup>8</sup> réalisée à partir des données du SNIIRAM ayant évalué le risque de premier épisode d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde associés aux COC en fonction de la dose d'éthinylestradiol et du progestatif.

## 08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité. D'après le RCP d'OPTIKINZY, l'indice de Pearl est de 0,43.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Revue systématique avec méta-analyse en réseau<sup>4</sup>

#### 8.2.1.1 Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis</b>
<b>Type de l'étude</b>	Revue systématique avec méta-analyse en réseau
<b>Date et durée de l'étude</b>	Recherche des données publiées jusqu'au 22 avril 2013
<b>Objectif de l'étude</b>	Effectuer une évaluation générale du risque de thrombose veineuse chez les femmes en bonne santé utilisant un contraceptif oral combiné (COC) et en particulier l'effet du progestatif utilisé.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	Etudes observationnelles ayant inclus des femmes en bonne santé utilisant un COC Publications mentionnant au minimum 10 événements thromboemboliques
<b>Produits étudiés</b>	EE 20µg+LNG; EE 30µg+LNG; EE 50µg+LNG ; EE 20µg+GSD; EE 30µg+ GSD ; EE 20µg+ DSG ; EE 35µg+NRG ; EE 35µg+CPA ; EE 30µg + DRSP.
<b>Critère de jugement principal</b>	Survenue d'un premier événement thromboembolique veineux avec ou sans décès : thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires.

<sup>5</sup> Vinogradova Y *et al.* Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135

<sup>6</sup> Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: a protocol for nested case-control studies using the QResearch and the CPRD databases. *BMJ Open* 2014;4:e004499.

<sup>7</sup> Dragoman MV *et al.* A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 141: 287–294.

<sup>8</sup> Weill A *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002

<b>Taille de l'échantillon</b>	26 études dont : 9 études de cohorte, 3 études cas-témoins nichées, 14 études cas – témoins
--------------------------------	---

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ; GSD : gestodène ; DSG : désogestrel ; NRG : norgestimate ; CPA : cyprotérone acétate ; DRSP : drospirénone.

### 8.2.1.2 Résultats

**Tableau 1 : risque relatif d'événements thromboemboliques par rapport aux non utilisatrices de COC**

	lévonorgestrel	norgestimate	gestodène	désogestrel
EE : 20 µg – RR [IC 95%]	2,2 [1,3 ; 3,6]	–	2,2 [(1,4 ; 3,2)]	3,4 [2,5 ; 4,6]
EE : 30 µg – RR [IC 95%]	2,4 [1,8 ; 3,2]	–	3,7 [2,8 ; 4,9]	4,3 [3,3 ; 5,6]
EE : 35 µg – RR [IC 95%]	–	2,4 [1,7 ; 3,3]	–	–
EE : 50 µg – RR [IC 95%]	5,2 [3,4 ; 7,9]	–	–	–

Par rapport aux non utilisatrices de COC, l'augmentation du risque thromboembolique observé avec les COC contenant du norgestimate associé à 35 µg d'éthinylestradiol était du même ordre que celui observé avec les COC contenant du lévonorgestrel associé à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol (contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération).

**Tableau 2: risque relatif d'événements thromboemboliques de l'association norgestimate/ EE 35 µg par rapport aux associations EE/ progestatif de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération**

	lévonorgestrel	gestodène	désogestrel
EE : 20 µg – RR [IC 95%]	1,1 [0,7 ; 1,8]	1,1 [0,7 ; 1,7]	0,7 [0,5 ; 1,0]
EE : 30 µg – RR [IC 95%]	1,0 [0,7 ; 1,3]	0,7 [0,5 ; 0,9]	0,6 [0,4 ; 0,8]
EE : 50 µg – RR [IC 95%]	0,5 [0,3 ; 0,7]	--	--

Cette méta-analyse a conclu à une variation du risque en fonction de la nature du progestatif utilisé et à une augmentation du risque avec la dose d'éthinylestradiol utilisée.

Le risque d'événement thromboembolique des COC contenant du norgestimate associé à 35 µg d'éthinylestradiol (OPTIKINZY) :

- n'était pas statistiquement différent de celui des COC contenant du lévonorgestrel associé à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol, ou du gestodène associé à 20 µg d'éthinylestradiol.
- il était significativement plus faible que celui du lévonorgestrel associé à 50 µg d'éthinylestradiol, du gestodène associé à 30 µg d'éthinylestradiol et du désogestrel associé à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol.

## 8.2.2 Etudes cas-témoins<sup>5,6</sup>

### 8.2.2.1 Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism : nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases</b>
<b>Type de l'étude</b>	Deux études cas contrôles nichées dans deux cohortes constituées à partir de deux bases de données : CCRPD et QResearch qui collectent les données provenant de médecins généralistes et contiennent chacune les informations provenant d'environ 7% des cabinets généralistes du Royaume Uni.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Données collectées entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2013
<b>Objectif de l'étude</b>	Etudier l'association entre l'utilisation d'un contraceptif oral combiné et le risque thromboembolique veineux, en fonction de la nature du progestatif
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>- femmes de 15 à 49 ans, ayant un diagnostic de thromboembolie veineuse pendant la période de collection des données</li> <li>- ayant au moins 1 an de recueil de données avant le diagnostic</li> </ul>

	<p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de thromboembolie veineuse</li> <li>- prescription d'anticoagulants plus de 6 semaines avant le diagnostic</li> <li>- situation excluant l'utilisation d'un COC (ovariectomie, hystérectomie, stérilisation)</li> <li>- grossesse ou post partum (3 premiers mois)</li> </ul> <p>Chaque cas était apparié avec jusqu'à 5 contrôles de même année de naissance et provenant du même cabinet.</p>
<b>Produits étudiés</b>	<p>Contraceptifs oraux combinés contenant l'un des progestatifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>ère</sup> génération : noréthistérone,</li> <li>- 2<sup>ème</sup> génération : lévonogestrel,</li> <li>- 3<sup>ème</sup> génération : norgestimate, désogestrel, gestodène,</li> <li>- autres : drospirénone, cyprotérone (résultats non mentionnés)</li> </ul> <p>Utilisation en cours : utilisé à la date du diagnostic ou arrêté au plus 28 jours avant.  Utilisation antérieure : dernière prise 29 jours ou plus avant la date du diagnostic ou aucune utilisation pendant l'année précédant la date du diagnostic  En cas d'interruption de contraception de moins de 30 jours la prise était considérée comme continue  En cas d'interruption de plus de 30 jours, seule la dernière période d'exposition était prise en compte.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Survenue d'un événement thromboembolique veineux
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>1. Analyse séparée dans chaque base de données  Régression logistique avec calculs des odds ratio [intervalle de confiance à 95%] dans chaque étude et odds ratio groupé [IC 95%] (méta-analyse des deux études).  Les différences d'exposition ont été calculées par un test de Wald.  Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de risque de thrombose veineuse listés par le NHS : cancer, insuffisance cardiaque congestive, varices, maladie cardiovasculaire, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, maladie rénale chronique, asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive; maladie de Crohn ou colite ulcéraire, anomalies de la coagulation ; survenues dans les 6 mois précédents d'infection aiguë, chirurgie, hospitalisation, fracture de hanche ou de jambe.  Autres facteurs de confusion mesurés à la date la plus proche du diagnostic : IMC, tabagisme (en cours, passé, non-fumeur) consommation d'alcool, ethnique, ovaires polykystiques</p> <p>2. Les résultats des deux études ont fait l'objet d'une méta-analyse</p>

IMC : index de masse corporelle

### 8.2.2.2 Résultats

**Tableau 3 : Répartition et caractéristiques des patientes incluses :**

	CPRD	QRsearch
Contrôles -n	19 638	22 396
Cas -n, dont :	5 062	5 500
- thrombose veineuse profonde seule – n (%)	2 917 (58)	3 156 (57)
- embolie pulmonaire ± thrombose veineuse profonde – n (%)	1 626 (32)	1 613 (29)
- autres thromboses veineuses	519 (10,3)	731 (13)
Age médian – ans [intervalle interquartile]	38 [30-44]	39 [31-44]
Tabagisme en cours - %		
- cas		27
- contrôles		21
Obésité : IMC≥30 - %		
- cas	30	24
- contrôles	17	14
Présence de facteurs de risque de thrombose veineuse - %		
cas	47	47
contrôles	27	26
Dans les 6 semaines suivant la date du diagnostic :		
- prescription d'anticoagulants - n	2454	2749
- décès - n	79	207

**Tableau 4 : Risque d'événements thromboemboliques sous contraceptif oral combiné par rapport aux femmes non exposées :**

Nature du progestatif	CPRD Odds ratio ajusté [IC 95%]	QResearch Odds ratio ajusté [IC 95%]	Etudes combinées* Odds ratio groupé [IC 95%]
Pas d'utilisation au cours de l'année précédente :	1	1	1
- norethistérone	2,30 [1,78 ; 2,99]	2,82 [2,21 ; 3,60]	2,56 [2,15 ; 3,06]
- lévonorgestrel	2,23 [1,97 ; 2,52]	2,52 [2,24 ; 2,84]	2,38 [2,18 ; 2,59]
- norgestimate	1,96 [1,56 ; 2,46]	3,15 [2,56 ; 3,89]	2,53* [2,17 ; 2,96]
- désogestrel	4,43 [3,54 ; 5,55]	4,15 [3,34 ; 5,15]	4,28 [3,66 ; 5,01]
- gestodène	3,14 [2,32 ; 4,24]	4,07 [3,14 ; 5,26]	3,64 [3,00 ; 4,43]

\* : I<sup>2</sup>=88,9% ;

Les analyses du risque thromboembolique en fonction de la dose d'éthinylestradiol n'ont pas été possibles pour les associations contenant du lévonorgestrel ni pour celles contenant du norgestimate (pour ces deux progestatifs, seules des doses de 30-40 µg ont été prescrites).

Les résultats des deux cohortes ont été similaires à l'exception du norgestimate : le risque thromboembolique avec le norgestimate a été du même ordre que celui observé avec le lévonorgestrel dans la cohorte CPRD et intermédiaire entre celui du lévonorgestrel et celui du désogestrel dans la cohorte QResearch.

Dans l'analyse combinée des études, l'odds ratio du norgestimate était voisin de ceux du lévonorgestrel et de la noréthistérone, avec toutefois une hétérogénéité significative entre les deux cohortes pour le norgestimate.

**Tableau 5 : Risque d'événements thromboemboliques COC par rapport aux femmes non exposées – analyses complémentaires.**

Nature du progestatif	CPRD Odds ratio ajusté [IC 95%] p	QResearch Odds ratio ajusté [IC 95%] p	Etudes combinées Odds ratio groupé [IC 95%] p
Pas d'utilisation au cours de l'année précédente :	1	1	1
Prescription d'anticoagulants* :			
- noréthistérone	2,70 (1,88 ; 3,87)	2,82 (2,00 ; 3,97)	2,76 (2,16 ; 3,54)
- lévonorgestrel	2,82 (2,36 ; 3,38)	3,06 (2,59 ; 3,61)	2,95 (2,61 ; 3,33)
- norgestimate	2,52 (1,84 ; 3,46)	4,68 (3,51 ; 6,24)	3,53 (2,86 ; 4,37)
- désogestrel	7,37 (5,41 ; 10,0)	5,32 (3,95 ; 7,17)	6,23 (5,03 ; 7,72)
- gestodène	6,89 (4,56 ; 10,4)	6,20 (4,43 ; 8,67)	6,47 (4,98 ; 8,39)
Cas idiopathiques** :			
- noréthistérone	2,55 (1,78 ; 3,66)	3,08 (2,24 ; 4,24)	2,84 (2,23 ; 3,60)
- lévonorgestrel	2,70 (2,28 ; 3,19)	2,89 (2,46 ; 3,39)	2,80 (2,49 ; 3,14)
- norgestimate	1,94 (1,43 ; 2,64)	3,64 (2,74 ; 4,82)	2,73 (2,22 ; 3,36)
- désogestrel	5,09 (3,75 ; 6,91)	4,73 (3,50 ; 6,39)	4,90 (3,95 ; 6,08)
- gestodène	3,42 (2,28 ; 5,12)	4,58 (3,20 ; 6,58)	4,02 (3,07 ; 5,27)

\* : postérieure au diagnostic ;\*\* : n'ayant pas de facteur de risque de thrombose veineuse parmi ceux listés par le NHS

**Tableau 6 : odds ratio du risque d'événement thromboembolique ajusté de COC contenant différents progestatif versus lévonorgestrel/éthinyloestradiol**

	CPRD Odds ratio ajusté [IC 95%] p	QResearch Odds ratio ajusté [IC 95%] p	Etudes combinées Odds ratio ajusté [IC 95%] p
- lévonorgestrel	1	1	1
- noréthistérone	1,03 (0,78 ; 1,36) NS	1,12 (0,86 ; 1,45) NS	1,08 (0,89 ; 1,30) NS
- norgestimate	0,88 (0,69 ; 1,12) NS	1,25 (1,00 ; 1,57) 0,05	1,06 (0,90 ; 1,26) NS
- désogestrel	1,99 (1,56 ; 2,54) <0,001	1,65 (1,30 ; 2,08) <0,001	1,80 (1,52 ; 2,13) <0,001
- gestodène	1,41 (1,03 ; 1,93) 0,03	1,61 (1,23 ; 2,12) <0,001	1,52 (1,24 ; 1,87) <0,001

**Tableau 7 : odds ratio ajusté de COC contenant différents progestatif versus lévonorgestrel – analyses complémentaires**

	CPRD Odds ratio ajusté [IC 95%] p	QResearch Odds ratio ajusté [IC 95%] p	Etudes combinées Odds ratio ajusté [IC 95%] p
Prescription d'anticoagulants :			
- lévonorgestrel	1	1	1
- noréthistérone	0,96 [0,65 ; 1,41] NS	0,92 [0,64 ; 1,33] NS	0,94 [0,72 ; 1,22] NS
- norgestimate	0,89 [0,64 ; 1,26] NS	1,53 [1,12 ; 2,09] <0,007	1,20 [0,95 ; 1,51] NS
- désogestrel	2,61 [1,87 ; 3,65] <0,001	1,74 [1,26 ; 2,41] <0,001	2,11 [1,68 ; 2,67] <0,001
- gestodène	2,44 [1,58 ; 3,77] <0,001	2,03 [1,42 ; 2,90] <0,001	2,19 [1,66 ; 2,88] <0,001
Cas idiopathiques :			
- lévonorgestrel	1	1	1
- noréthistérone	0,94 [0,64 ; 1,39] NS	1,07 [0,76 ; 1,50] NS	1,01 [0,78 ; 1,30] NS
- norgestimate	0,72 [0,52 ; 1,00] 0,05	1,26 [0,93 ; 1,71] NS	0,97 [0,78 ; 1,22] NS
- désogestrel	1,88 [1,35 ; 2,62] <0,001	1,64 [1,19 ; 2,26] 0,003	1,75 [1,39 ; 2,21] <0,001
- gestodène	1,27 [0,83 ; 1,94] NS	1,59 [1,09 ; 2,33] 0,02	1,44 [1,08 ; 1,91] 0,01

Les différences entre les résultats des deux cohortes concernant le norgestimate dans l'analyse versus l'absence d'exposition ont été retrouvées dans les comparaisons versus lévonorgestrel :

- non significativement différent du lévonorgestrel dans la cohorte CPRD, significativement plus élevé que le lévonorgestrel dans la cohorte QResearch,
- absence de différence significative avec le lévonorgestrel dans analyse combinée des deux études.

### 8.2.3 Revue systématique avec méta-analyse<sup>7</sup>

#### 8.2.3.1 Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception</b>
<b>Type de l'étude</b>	Revue systématique avec méta-analyse
<b>Date et durée de l'étude</b>	Recherche des données publiées jusqu'au 15 septembre 2016
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer le risque thromboembolique veineux associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol associé à différents progestatifs.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	Etudes observationnelles ayant inclus des femmes en bonne santé utilisant un COC.
<b>Produits étudiés</b>	COC contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol associé à différents progestatifs dont le désogestrel, le gestodène, le norgestimate, le lévonorgestrel. Les publications dans lesquelles les COC contenant 50 µg d'éthinylestradiol ou plus représentaient plus de 10% de l'exposition totale ont été exclues
<b>Critère de jugement principal</b>	Survenue de thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse d'autres sites (veines cérébrales, portale, cave, rénale) ou non spécifié.
<b>Taille de l'échantillon</b>	22 études dont : 5 études de cohorte, 17 études cas – témoins L'analyse concernant le norgestimate a pris en compte 7 études cas – témoins et 2 études de cohorte.

### 8.2.3.2 Résultats

**Tableau 8 : risque relatif d'événements thromboemboliques des COC contenant du norgestimate, gestodène, désogestrel par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel**

Norgestimate – RR [IC 95%]	gestodène – RR [IC 95%]	désogestrel – RR [IC 95%]
1,14 [0,94 ; 1,32]	1,67 [1,32 ; 2,10]	1,83 [1,55 ; 2,13]

Il est à noter que le résultat de la publication de Vinogradova<sup>5</sup> pris en compte dans cette méta-analyse est une analyse complémentaire en sous-groupe (l'odds ratio ajusté des COC contenant du norgestimate versus celui des COC contenant du lévonorgestrel chez les patientes ayant été traitées par anticoagulants) (cf tableau 7) des deux études cas-témoins combinées qui présentaient une hétérogénéité significative : RR= 1,20 [0,95 ; 1,51] NS<sup>9</sup>

## 8.2.4 Etude de cohorte<sup>8</sup>

### 8.2.4.1 Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study.</b>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de cohorte sur base de données : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM)
<b>Date et durée de l'étude</b>	Juillet 2010 à septembre 2012
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer le risque de premier épisode d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde associés aux contraceptifs oraux combinés en fonction de la dose d'éthinylestradiol et du progestatif.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes âgées de 15 à 49 ans,</li> <li>- Ayant au moins un remboursement pour une contraception orale</li> </ul> Critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'infarctus du myocarde</li> <li>- Diagnostic de longue maladie</li> <li>- cancer</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	Contraceptifs oraux combinés remboursés par l'assurance maladie* : noréthistérone + EE 35µg, lévonorgestrel + EE 20 ou 30/40 µg, norgestrel + EE 50 µg, désogestrel + EE 20 ou 30 µg, gestodène + EE 20 ou 30 µg
<b>Critère de jugement principal</b>	Risque relatif [IC 95%] de premier épisode : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'embolie pulmonaire,</li> <li>- d'accident vasculaire cérébral ischémique</li> <li>- d'infarctus du myocarde</li> <li>- critère composite : hospitalisation pour embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Risque relatif ajusté sur l'âge, assurance complémentaire, consultation d'un gynécologue au cours de l'année précédente, hypertension, diabète, type de progestatif associé pour les analyses concernant la dose d'éthinylestradiol. Durée du suivi : du premier remboursement entre juillet 2010 et septembre 2012 jusqu'à l'arrêt de la contraception orale, la survenue d'un des événements étudiés, d'une grossesse, âge de 50 ans, cancer, chirurgie orthopédique du membre inférieur ou gynécologique, décès, date de fin de l'étude

EE : éthinylestradiol ; \* : aucun COC contenant du norgestimate n'étant remboursable au moment de l'étude, celle-ci ne contient aucune donnée sur ce progestatif.

<sup>9</sup> Figure S6 disponible en ligne : <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12455>



### 8.2.4.2 Résultats

Aucun contraceptif oral combiné contenant du norgestimate (non remboursable) n'ayant été inclus dans cette étude, seuls les résultats relatifs à la dose d'éthinylestradiol sont présentés.

Un total de 4 945 088 femmes a été inclus dans la cohorte, représentant 5 443 916 années-femmes de contraception. Leur âge moyen était  $28,0 \pm 8,7$  ans.

Au total, ont été recensés pendant la période de l'étude :

- 1 800 embolies pulmonaires
- 1 046 accidents vasculaires cérébraux ischémiques
- 407 infarctus du myocarde
- 3 253 événements composites

Le risque relatif ajusté des COC contenant 20 µg d'éthinylestradiol versus ceux en contenant 30-40 µg a été :

- embolies pulmonaires : 0,75 [0,67 ; 0,85]
- accidents vasculaires cérébraux ischémiques : 0,82 [0,70 ; 0,96]
- infarctus du myocarde : 0,56 [0,39 ; 0,79].

## 08.3 Rapports /recommandations de l'EMA et de l'ANSM

### 8.3.1.1 Rapport d'évaluation du PRAC

En 2014, le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de l'EMA a publié un rapport d'évaluation concernant le risque thromboembolique associé aux contraceptifs estroprogestatifs en fonction de la nature du progestatif<sup>10</sup>.

- Risque thrombo-embolique veineux :

La revue de la littérature a retenu 11 études publiées entre 1996 et 2012 concernant le risque thromboembolique veineux des associations contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. Dans 8 études, le risque thrombotique des associations éthinylestradiol/norgestimate était directement comparé à celui des associations éthinylestradiol/lévonorgestrel. Seule une de ces 8 études, a conclu à une augmentation du risque avec les associations contenant du norgestimate.

Au total, l'ensemble des données suggère que le risque thromboembolique veineux des associations estroprogestatives contenant du norgestimate n'est pas différent de celui des associations contenant du lévonorgestrel.

En se basant sur l'ensemble des données concernant les progestatifs, le PRAC a conclu que le risque d'événement thromboembolique veineux (ETEVE) diffère entre les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) en fonction du type de progestatif qu'ils contiennent. Les données actuellement disponibles indiquent que les CHC contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate présentent le risque d'ETEVE le plus faible.

L'ANSM a repris cette conclusion dans une lettre adressée aux professionnels de santé<sup>11</sup>

- Risque de thrombose artérielle :

Il a été conclu que le risque artériel associé aux contraceptifs estroprogestatifs (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) est augmenté, mais que les données étaient insuffisantes pour déterminer s'il diffère en fonction de la nature du progestatif.

<sup>10</sup> Les bénéfices des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) restent supérieurs aux risques. 16 janvier 2014. EMA/35464/2014

<sup>11</sup> ANSM- Lettre aux professionnels de santé- Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. Février 2014.

### 8.3.1.2 Communiqué de l'ANSM -2017<sup>12</sup>

Dans ce communiqué, basé sur l'étude décrite au paragraphe 9.2.3 qui ne contenait pas d'information concernant le norgestimate, « L'ANSM rappelle qu'afin de réduire le risque de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) et artérielle (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), il est recommandé de privilégier la prescription des COC contenant du lévonorgestrel en association avec la plus faible dose d'estrogènes (contraceptifs dosés à 20 µg d'estrogènes). Une étude réalisée conjointement par la CNAM-TS et l'ANSM publiée en 2016 dans le British Medical<sup>8</sup> a confirmé que les pilules dites de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel présentent un risque de thrombose veineuse deux fois plus faible par rapport aux pilules dites de 3<sup>ème</sup> génération contenant du gestodène ou du désogestrel. Cette étude montre également que les contraceptifs estro-progestatifs contenant du lévonorgestrel et une dose faible d'estrogène (20 µg) sont associés à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral comparés aux COC dosés à 30-40 µg d'estrogènes. L'ANSM rappelle aux prescripteurs qu'afin de réduire le risque de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) et artérielle (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) il est nécessaire de privilégier en première intention la prescription des COC contenant du lévonorgestrel, en association avec la plus faible dose d'estrogènes (contraceptifs dosés à 20 µg d'estrogènes) »

## 08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité pour OPTIKINZY, médicament hybride de CILEST, dont l'indice de Pearl est de 0,43.

Une revue systématique avec méta-analyse en réseau dont le but était d'évaluer le risque de thrombose veineuse chez les femmes en bonne santé utilisant un contraceptif oral combiné (COC) et en particulier l'effet du progestatif utilisé a inclus des études observationnelles mentionnant au minimum 10 événements thromboemboliques. Le critère de jugement principal était la survenue d'un premier événement thromboembolique veineux avec ou sans décès : thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires.

Cette méta-analyse a conclu à une variation du risque en fonction de la nature du progestatif utilisé et à une augmentation du risque avec la dose d'éthinylestradiol utilisée. Le risque d'événement thromboembolique des COC contenant du norgestimate associé à 35 µg d'éthinylestradiol :

- était augmenté par rapport aux non utilisatrices ; l'augmentation était du même ordre (RR : 2,4 [1,7 ; 3,3]) que celle observée avec les COC contenant du lévonorgestrel (contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération) associé à 20 µg (RR : 2,2 [1,3 ; 3,6]) ou 30 µg (RR : 2,4 [1,8 ; 3,2]) d'éthinylestradiol.
- n'était pas statistiquement différent de celui des COC contenant du lévonorgestrel associé à 20 µg (RR : 1,1 [0,7 ; 1,8]) ou 30 µg (RR : 1,0 [0,7 ; 1,3]) d'éthinylestradiol, ou du gestodène associé à 20 µg d'éthinylestradiol (RR : 1,1 [0,7 ; 1,7]).
- était significativement plus faible que celui du lévonorgestrel associé à 50 µg d'éthinylestradiol, du gestodène associé à 30 µg d'éthinylestradiol et du désogestrel associé à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol.

Deux études cas contrôles nichées dans deux cohortes constituées à partir de deux bases de données collectant des données provenant de médecins généralistes du Royaume Uni ont étudié le risque thromboembolique veineux associé à différents contraceptif oraux combinés par rapport aux femmes non utilisatrices et en fonction de la nature du progestatif.

- Les analyses du risque thromboembolique en fonction de la dose d'éthinylestradiol n'ont pas été possibles pour les associations contenant du lévonorgestrel ni pour celles contenant du norgestimate.

<sup>12</sup> ANSM - Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) de janvier 2013 à décembre 2015 – Communiqué - 07/03/2017

- Par rapport aux non utilisatrices, l'odds ratio des COC contenant du norgestimate (OR: 1,96 [1,56 ; 2,46]) a été du même ordre que celui du lévonorgestrel (OR : 2,23 [1,97 ; 2,52]) dans la cohorte CPRD, intermédiaire (OR : 3,15 [2,56 ; 3,89]) entre celui du lévonorgestrel (OR : 2,52 [2,24 ; 2,84]) et celui du désogestrel (OR : 4,15 [3,34 ; 5,15]) dans la cohorte QResearch.  
Dans l'analyse combinée des deux études, l'odds ratio du norgestimate (OR : 2,53 [2,17 ; 2,96]) a été voisin de ceux du lévonorgestrel (OR : 2,38 [2,18 ; 2,59]) et de la noréthistérone (OR : 2,56 [2,15 ; 3,06]), avec toutefois une hétérogénéité significative entre les deux cohortes pour le norgestimate.
- Par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel, la divergence des résultats est retrouvée entre les deux cohortes concernant le norgestimate :  
Odds ratio non significativement différent du lévonorgestrel dans la cohorte CPRD (OR : [0,88 (0,69 ; 1,12)]), significativement plus élevé dans la cohorte QResearch (OR : 1,25 [1,00 ; 1,57]),  
Absence de différence significative avec le lévonorgestrel en analyse combinée des deux études.

Une méta-analyse d'études observationnelles a conclu à une absence de différence significative pour le risque thromboembolique veineux entre les COC contenant du norgestimate et ceux contenant du lévonorgestrel : RR : 1,14 [0,94 ; 1,32]. Cependant le résultat de l'étude ci-dessus pris en compte dans cette méta-analyse était celui d'une analyse complémentaire en sous-groupe des deux études combinées, malgré l'existence d'une hétérogénéité significative.

### **Au total**

Une méta-analyse en réseau a conclu que le risque d'événement thromboembolique des COC contenant du norgestimate associé à 35 µg d'éthinylestradiol n'était pas statistiquement différent de celui des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel associé à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol.

Deux études cas-contrôle nichées ont été publiées simultanément, avec des résultats discordants :

- l'une a conclu à une augmentation du risque thromboembolique veineux par rapport aux non utilisatrices du même ordre pour les COC contenant du norgestimate et pour ceux contenant du lévonorgestrel, et à une absence de différence significative entre les deux sortes de COC.
- l'autre a conclu à une augmentation du risque intermédiaire entre celle liée aux COC contenant du lévonorgestrel et celle liée aux COC contenant du désogestrel, avec un risque significativement plus élevé des COC contenant du norgestimate par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel
- la méta-analyse des deux études, avec une hétérogénéité significative concernant le norgestimate, ne permet pas de conclure sur cette discordance.

Une méta-analyse d'études observationnelles a conclu que le risque d'événement thromboembolique des COC contenant du norgestimate n'était pas statistiquement différent de celui des COC contenant du lévonorgestrel. Cependant cette étude inclut la publication concernant les deux études cas – contrôle nichées en prenant en compte le résultat d'une analyse complémentaire en sous-groupe des deux études combinées malgré l'existence d'une hétérogénéité significative. Ceci questionne la validité des résultats de cette méta-analyse.

En 2014, le rapport d'évaluation du PRAC concernant le risque thromboembolique veineux a conclu que les contraceptifs hormonaux combinés contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate présentent le risque d'ETEV le plus faible.

En 2017, un communiqué de l'ANSM fondé sur une étude sur base de données incluant uniquement les COC remboursables (SNIIRAM) a conclu à un risque significativement plus faible d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde avec les contraceptifs oraux combinés contenant 20 µg d'éthinylestradiol par rapport à ceux en contenant 30-40 µg. En conséquence, l'ANSM a recommandé l'utilisation en première intention des COC contenant du lévonorgestrel associé à 20 µg d'estrogènes.

Ces données ne permettent pas de conclure formellement à une absence de différence en termes de risque thromboembolique entre les COC contenant du lévonorgestrel et OPTIKINZY. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu d'impact de OPTIKINZY sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

## 09 PLACE DANS LA STRATÉGIE CONTRACEPTIVE<sup>13</sup>

---

Chez la femme en âge de procréer, le choix d'une contraception doit prendre en compte ses souhaits, l'évolution de sa situation personnelle, la baisse progressive de la fertilité avec l'âge, l'augmentation des facteurs de risque vasculaire et les modifications des contre-indications. Le risque cardio-vasculaire augmente avec l'âge et modifie le rapport bénéfice/risque des méthodes.

Les contre-indications évoluent avec l'âge, notamment pour l'utilisation des estroprogestatifs en cas de céphalées ou de tabagisme :

- avant 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués en cas de migraines avec aura. En cas de tabagisme, le surrisque de thrombose artérielle doit être pris en compte et une information doit être faite sur les possibilités d'aide au sevrage ;
- après 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués chez la femme fumeuse ou avec des migraines, avec ou sans aura. La substitution par une méthode progestative seule ou par une autre contraception est recommandée.

Parmi les méthodes disponibles, les estroprogestatifs sont utilisables chez la femme ne présentant pas de contre-indication (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique...) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine).

Les femmes doivent être informées :

- des différentes modalités d'instauration et d'utilisation des estroprogestatifs selon leur voie d'administration : prise quotidienne, toujours au même moment de la journée pour la voie orale ;
- de la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule de plus de 12 h et sur la contraception d'urgence ;
- de l'efficacité contraceptive de ces méthodes ;
- de leurs possibles inconvénients (mastodynies, troubles du cycle, etc.) ;
- de leurs risques, notamment le risque d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels, surtout la première année après l'instauration de la méthode ou après une interruption et reprise de la méthode (informer sur les symptômes évoquant ces complications et qui doivent conduire à consulter) ;
- de la nécessité de signaler à tout médecin la prise d'une contraception hormonale en cas de traitement intercurrent, d'intervention chirurgicale, d'immobilisation prolongée et de trajets prolongés en position assise (avion, train, autocar, voiture...) ;
- du risque de diminution d'efficacité en cas de diarrhée ou vomissements ou d'association à certains médicaments (dont millepertuis, certains anticonvulsivants, antiprotéases, rifampicine/rifabutine, bosentan, griséofulvine, modafinil, orlistat) ;
- de la possibilité de faire renouveler une fois leur contraceptif oral pour une période supplémentaire de 6 mois par le pharmacien ou l'infirmière sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 1 an.

---

<sup>13</sup> Has- Fiche Mémo- Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) - Dernière mise à jour octobre 2017

### **Place dans la stratégie contraceptive**

Prenant en compte :

- les données disponibles qui ne permettent pas de conclure formellement à une absence de différence sur le plan du risque thromboembolique entre les contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et ceux contenant norgestimate (OPTIKINZY),
  - le risque d'augmentation d'événement thromboembolique avec celle de la dose d'éthinylestradiol qui est de 35 µg dans OPTIKINZY,
  - l'absence d'avantage démontré sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance clinique par rapport aux contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel,
  - et les nombreuses alternatives contraceptives disponibles,
- la Commission de la Transparence considère qu'OPTIKINZY n'a pas de place dans la stratégie contraceptive.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les grossesses non désirées sont sources d'une altération marquée de la qualité de vie des femmes. 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.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie contraceptive (cf. paragraphe 09).

- ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la prévalence du recours à une contraception orale,
- du besoin médical couvert,
- des données disponibles en termes d'efficacité et de tolérance,
- de l'absence de couverture d'un besoin supplémentaire par OPTIKINZY,
- de l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

OPTIKINZY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la contraception.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPTIKINZY est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un 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 dans l'indication « Contraception orale. La décision de prescrire OPTIKINZY doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) d'une part, et du risque de TEV associé à OPTIKINZY en comparaison aux autres CHC, d'autre part (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4 [du RCP]). ».**

### 010.2 ASMR

Sans objet

### 010.3 Population cible

Sans objet