

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

CILEST, comprimé, plaquette de 21
(boîtes de 1 et 3)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Norgestimate 250 µg / éthinylestradiol 35 µg

Liste I

Date de l'AMM : 22 février 1988

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Norgestimate 250 µg / éthinylestradiol 35 µg

1.2. Indication

Contraception orale

1.3. Posologie

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

- Début de contraception orale :
1er comprimé à prendre le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre estroprogestatif :
1er comprimé : après un arrêt de 7 jours si la précédente plaquette contenait 21 comprimés (6 jours si elle en contenait 22 et sans intervalle si elle en contenait 28). En cas d'absence d'hémorragie de privation pendant les 6 ou 7 jours qui suivent l'arrêt de la pilule précédente, s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement.

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

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

Si l'oubli 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 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 et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2001)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03	:	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
A	:	Contraceptifs hormonaux à usage systémique
A	:	Progestatifs et estrogènes en association fixe
11	:	Norgestimate et estrogène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Contraceptifs hormonaux combinés (progestatif + éthinylestradiol) avec une dose d'éthinylestradiol inférieure à 50 µg :

Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération :

. noréthistérone + éthinylestradiol :

MINIPHASE (1^{ère} phase : 1 mg/30 µg, 2^{ème} phase : 2 mg/40 µg)

TRIELLA (1^{ère} phase : 0,5 mg/35 µg, 2^{ème} phase : 0,75 mg/35 µg, 3^{ème} phase : 1 mg/35 µg)

. lévonorgestrel + éthinylestradiol :

ADEPAL (1^{ère} phase : 150 µg/30 µg, 2^{ème} phase : 200 µg/40 µg)

MINIDRIL (150 µg/30 µg) et son générique

TRINORDIOL (1^{ère} phase : 50 µg/30 µg, 2^{ème} phase : 75 µg/40 µg, 3^{ème} phase : 125 µg/30 µg)

Ces spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} génération :

. désogestrel + éthinylestradiol :

CYCLEANE 20 (150 µg/20 µg)

CYCLEANE 30 (150 µg/30 µg)

MERCILON (150 µg/20 µg)

VARNOLINE (150 µg/30 µg)

VARNOLINE CONTINU (150 µg/30 µg)

. gestodène + éthinylestradiol :

HARMONET (75 µg/20 µg)

MELIANE (75 µg/20 µg)

MELODIA (60 µg/15 µg)

MINESSE (60 µg/15 µg)

MINULET (75 µg/30 µg)

MONEVA (75 µg/30 µg)

PHAEVA (1^{ère} phase : 50 µg/30 µg, 2^{ème} phase : 70 µg/40 µg, 3^{ème} phase : 100 µg/30 µg)

TRI-MINULET (1^{ère} phase : 50 µg/30 µg, 2^{ème} phase : 70 µg/40 µg, 3^{ème} phase : 100 µg/30 µg)

. norgestimate + éthinylestradiol :

EFFIPREV (250 µg/35 µg)

Ces spécialités n'étant pas inscrites sur la liste des médicaments remboursables ne sont pas prises en compte dans l'évaluation concurrentielle.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
TRINORDIOL
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
TRIELLA
- le dernier inscrit :
LUDEAL

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des moyens contraceptifs.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Risque thromboembolique veineux

Une évaluation menée par l'Agence européenne (EMA) a abouti aux conclusions suivantes :

- Les accidents thromboemboliques veineux sont des effets indésirables rares associés à la prise de tout contraceptif estroprogestatif. Cependant le risque est faible et le rapport bénéfice/risque est favorable pour l'ensemble des contraceptifs estroprogestatifs disponibles.
- **les femmes qui prennent un contraceptif estroprogestatif de 3^{ème} génération contenant 30 µg d'éthinylestradiol sont exposées à un risque un peu plus important d'accident thromboembolique veineux que les femmes qui prennent un contraceptif estroprogestatif de 2^{ème} génération.**
Pour les contraceptifs contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (contraceptifs de 2^{ème} génération), l'incidence d'accident thromboembolique veineux est d'environ 20 cas pour 100 000 années-femmes d'utilisation.
Pour les contraceptifs contenant 30 µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel ou au gestodène (contraceptifs de 3^{ème} génération), l'incidence est d'environ 30 à 40 cas pour 100 000 années-femmes d'utilisation. Soit 10 à 20 cas supplémentaires pour 100 000 années-femmes d'utilisation (risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux compris entre 1,5 et 2).
Pour les contraceptifs de 3^{ème} génération contenant 20 µg d'éthinylestradiol, les données épidémiologiques ne suggèrent pas un risque thromboembolique veineux

plus faible que pour les contraceptifs contenant 30 µg d'éthinylestradiol.

- **Pour l'ensemble des contraceptifs estroprogestatifs, le risque thromboembolique veineux est plus élevé durant la première année d'utilisation que par la suite.**

3.2. Risque artériel

- **Accident vasculaire cérébral :**

Dans son évaluation, l'EMA conclut qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre les progestatifs de 2^{ème} et de 3^{ème} génération sur le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.

- **Infarctus du myocarde :**

Le risque d'infarctus du myocarde est fortement lié à l'âge : d'une part, il est très faible dans les tranches d'âge concernées par la contraception orale, et d'autre part, dans cette population, les femmes les plus jeunes (15-25 ans) ont un risque inférieur aux femmes plus âgées (35-45 ans).

Les facteurs de risque classiques (tabagisme, hypertension, hypercholestérolémie, diabète, obésité) jouent un rôle essentiel.

Plusieurs études cas-témoins ont été réalisées, dont une publiée depuis l'évaluation menée par l'EMA. Elles comportent des faiblesses méthodologiques (effectifs petits, facteurs de risque associés, modalités des traitements). D'une façon générale ce type d'étude apporte un niveau de preuve faible.

Selon l'EMA, les résultats de ces études sont contradictoires et ne permettent pas de se prononcer sur une différence éventuelle entre les estroprogestatifs de 2^{ème} et de 3^{ème} génération. La nouvelle étude ne permet pas de modifier ces conclusions.

3.3. Profil de tolérance autre que vasculaire

Aucune étude comparant les estroprogestatifs de 2^{ème} et de 3^{ème} génération n'a été déposée.

3.4. Conclusions

Efficacité contraceptive :

Il n'y a pas de différence 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.
- On ne peut conclure à une différence entre les estroprogestatifs de 3^{ème} et de 2^{ème} génération sur le risque artériel.
- Le dossier ne contient aucune donnée : (i) permettant d'apprécier la tolérance de ce contraceptif en dehors du risque vasculaire, et donc de le situer *versus* ses alternatives, (ii) permettant d'identifier les femmes qui en tireraient un avantage particulier.

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.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

CILEST entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou autres.

La contraception orale présente un intérêt en terme de santé publique.

Le service médical rendu par CILEST est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

CILEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} génération.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Tout contraceptif estroprogestatif est contre-indiqué chez les femmes ayant des facteurs de risque thrombo-embolique veineux ou artériel (en particulier tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, diabète, obésité). En cas de contre-indication à une contraception estroprogestative, le recours à un autre moyen contraceptif doit être proposé.

- Références médicales opposables 1998

Thème n°7 : Surveillance de la contraception orale.

4.4. Population cible

La population cible de CILEST est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- Il y a environ 12,2 millions de femmes âgées de 15 à 45 ans en France.
- Parmi elles, 30 % à 50 % utiliseraient une contraception orale.

Sur ces bases, la population cible de CILEST serait comprise entre 3,7 et 6,1 millions de femmes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription et de délivrance.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

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