

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 décembre 2013

EFFILEVO 0,10 mg/0,02 mg, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400926921200)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400926921378)

EFFILEVOCONTINU 0,10 mg/0,02 mg, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 3400926921439)

B/3 plaquettes de 28 comprimés (CIP : 3400926921668)

Laboratoire EFFIK SA

DCI	EFFILEVO : lévonorgestrel/éthinyloestradiol EFFILEVOCONTINU : comprimé actif rose : lévonorgestrel/éthinyloestradiol comprimé blanc : pas de substance active
Code ATC (2013)	G03AA07 (contraceptifs hormonaux, progestatifs et estrogènes en association fixe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception orale. »

SMR	Important
ASMR	Les spécialités EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V - inexistante) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	3 septembre 2013 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2012 G G03 G03A G03AA G03AA07	système génito-urinaire et hormones sexuelles hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale contraceptifs oraux à usage systémique progestatifs et estrogènes en association fixe lévonorgestrel et estrogène
--------------------	--	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de deux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

Ce sont des génériques dont les spécialités princeps (LAURETTE pour EFFILEVO et FEMOSIA pour EFFILEVOCONTINU) n'ont pas fait l'objet d'un avis de la transparence et ne sont plus commercialisées.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception orale »

04 POSOLOGIE

Voie d'administration : orale.

Comment prendre EFFILEVO

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

Comment débiter la prise d'EFFILEVO

Pas de prise antérieure de contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)

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

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

La femme doit commencer à prendre EFFILEVO de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du COC précédent.

En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la femme doit commencer à prendre EFFILEVO le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

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

Le relais d'une contraception avec une pilule progestative peut se faire à tout moment du cycle (le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable).

Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés d'EFFILEVO immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement: voir rubrique grossesse et allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

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

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

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

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

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

Semaine 2

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

Semaine 3

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

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des « spotting » (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.

2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette en cours. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimé de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

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

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

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

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

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

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'EFFILEVO sans respecter d'intervalle sans comprimé. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent se produire. EFFILEVO peut ensuite être repris normalement après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimé.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la période sans comprimé du nombre de jours nécessaires.

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

Comment prendre EFFILEVOCONTINU

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement 2 ou 3 jours après avoir commencé à prendre les comprimés placebos et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment débiter la prise d'EFFILEVOCONTINU

Pas de prise antérieure de contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)

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

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

La femme doit commencer à prendre EFFILEVOCONTINU de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du COC précédent.

En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la femme doit commencer à prendre EFFILEVOCONTINU le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

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

Le relais d'une contraception avec une pilule progestative peut se faire à tout moment du cycle (le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable).

Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés d'EFFILEVOCONTINU immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement: voir rubrique grossesse et allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

L'oubli d'un des 7 comprimés blancs de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas **d'oubli de comprimés actifs** (les 21 premiers comprimés de la plaquette).

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

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

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

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique:

• Jour 1 à 7 :

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

• Jour 8 à 14 :

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

• Jour 15 à 21 :

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal en raison de l'approche de la période de 7 jours de comprimés placebos.

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

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les 7 comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spotting » (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

2. On peut alternativement conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

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

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

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

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'EFFILEVOCONTINU sans prendre les comprimés placebos de la plaquette en cours.

Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire.

EFFILEVOCONTINU peut ensuite être repris normalement après la prise des comprimés placebos.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebos du nombre de jours nécessaires.

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Deux spécialités de contraceptifs oraux remboursables comprennent 21 comprimés de même composition que ceux d'EFFILEVO (20 µg d'éthinylestradiol et 100 µg de lévonorgestrel) : LEELOO et LOVAVULO

Une spécialité de contraceptifs oraux remboursables comprend 7 comprimés placebo et 21 comprimés actifs de même composition que ceux d'EFFILEVOCONTINU : OPTILOVA

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- Contraceptifs estroprogestatifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} générations contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Contraceptifs estroprogestatifs de 1^{ère} génération (remboursables)		
Noréthistérone/éthinylestradiol	Triphasique (progestatif) : 35 µg	TRIELLA
Contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (remboursables)		
Lévonorgestrel/éthinylestradiol et leurs génériques	Monophasiques : 20 µg	LEELOO, LOVAVULO, OPTILOVA
	Monophasiques : 30 µg	MINIDRIL, LUDEAL, ZIKIALE, OPTIDRIL
	Biphasique : 30 et 40 µg	ADEPAL, PACILIA
	Triphasique : 30, 40 et 30 µg	TRINORDIOL, DAILY, AMARANCE, EVANECIA

- Contraceptifs oraux uniquement progestatifs

06.2 Autres technologies de santé

Dispositifs intra-utérins au cuivre

► Conclusion

Les comparateurs sont tous cliniquement pertinents

Les comparateurs les plus proches sont les contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération ayant la même composition en principes actifs :

Pour EFFILEVO : LEELOO et LOVAVULO

Pour EFFILEVOCONTINU : OPTILOVA

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

EFFILEVO :

Pays	AMM	
	date	Indication
ESPAGNE	22/12/2012	Contraception orale
ITALIE	09/01/2013	
PORTUGAL	14/09/2012	

EFFILEVOCONTINU :

Pays	AMM	
	date	Indication
ESPAGNE	22/12/2012	Contraception orale
PORTUGAL	14/09/2012	

07.2 Prise en charge à l'étranger

EFFILEVO :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Date de début	Indication
ESPAGNE	01/04/2013	Contraception orale
PORTUGAL	20/06/2013	

EFFILEVOCONTINU :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Date de début	Indication
ESPAGNE	01/04/2013	Contraception orale

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 7 publications,

- quatre publications concernaient une spécialité de même composition que EFFILEVO dont une ne concernait que la tolérance,
- trois publications concernaient une spécialité de même composition que EFFILEVO et comportant 7 comprimés placebo, comme EFFILEVOCONTINU, dont une ne concernait que la tolérance.

08.1 Efficacité

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

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

L'indice de Pearl figurant dans les RCP de EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU est de 0,69 [IC95% : 0,30-1,36].

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

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

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

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

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

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Contrôle du cycle

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

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

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

Spécialités comportant 7 comprimés placebo, comme EFFILEVOCONTINU			
Etude	Méthode	Critère de jugement	Résultat
Archer <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	- % de cycles avec saignement intercurrent et/ou spottings	23,1%
		- % de cycles avec aménorrhée	1,9%
		- % de cycles sans saignement intermenstruel	79%
Boerrigter P <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 560 – 8016 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo (n=755) - Durée du traitement : 6 cycles	- % de cycles avec aménorrhée	7,1%
		- % de femmes ayant eu au moins 1 saignement intercurrent	54,9%

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel

8.2.2 Autres données de tolérance

Spécialités de même composition que EFFILEVO			
Etude	Méthode	Critère de jugement	Résultat
Endrikat <i>et al</i>	- Etude ouverte, randomisée, en 3 groupes parallèles : 1) 20 µg EE/100 µg LNG (n=380) (âge moyen: 25,3 ans) 2) 20 µg EE/500 µg NET (n=255) (âge moyen: 25,4 ans) 3) 30 µg EE/150 µg LNG (n=125) (âge moyen: 26,1 ans) - Durée du traitement : 13 cycles	Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées) Taux de sorties d'essai pour événement indésirable Sortie d'essai pour effet indésirable grave (n)	Céphalées 1. 18,4% ; 2. 20,4% 3. 16% Mastodynies 1. 8,2% 2. 13,7% 3. 8,8% Nausées 1. 7,6 2. 8,2 3. 6,4 1. 7% 2. 18% 3. 4% n=1 – (kyste ovarien opéré- groupe 2)
Bannemerschult <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=805 - 4 400 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Durée du traitement : 6 cycles	Sorties d'essai pour événement indésirable	8,4% : le plus souvent pour saignements intermenstruels (n= 33), nausées (n=7), prise de poids (n=7)
Hite <i>et al</i>	- Etude observationnelle non comparative (n=12 843). - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG - Durée du traitement : 6 cycles	% de femmes ayant eu au moins 1 effet indésirable Evénements indésirables les plus fréquents (% des femmes traitées) : - saignements intercurrents, métrorragies - céphalées taux de sorties d'essai pour kyste ovarien Effets indésirables graves	12,3% 1,3% 0,15% 0,19% 1 thrombose veineuse pelvienne 1infarctus de la valve occipitale gauche
Winkler <i>et al</i>	Etude ouverte, randomisée, en 2 groupes parallèles : 1) 20 µg EE/100 µg LNG (n=498) (âge moyen: 28 ans ; 18-45) 2) 20 µg EE/150 µg DSG (n=500) (âge moyen: 28 ans ; 18-45) - Cycles de 24 à 35 jours - durée du traitement : 6 cycles	Sorties d'essai pour événement indésirable (sauf troubles du cycle) Effet indésirable le plus fréquent (% de femmes traitées)	1. n=7 2. n=16 céphalées (1 : 2,4% ; 2 : 4%)

Spécialités comportant 7 comprimés placebo, comme EFFILEVOCONTINU

Etude	Méthode	Critère de jugement	Résultat
Archer <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 708 - 26 554 cycles) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo - Durée du traitement : jusqu'à 3 ans - Patientes sorties d'essai en cas d'oubli ≥3 pilules consécutives	Sorties d'essai pour événement indésirable (% des femmes traitées) Événement indésirable grave	- 17%, dont : 2% : céphalées, métrorragies >1% hypertension, migraine, nausée, hypercholestérolémie, prise de poids, dépression, labilité émotionnelle, diminution de la libido, acné, aménorrhée, ménorragies, métrorragies - Infarctus du myocarde
Boerrigter P <i>et al</i>	- Etude non comparative (n=1 575*) - traitement : 20 µg EE/100 µg LNG + 7 comprimés placebo (n=755) - Durée du traitement : 6 cycles	Événements indésirables les plus fréquents (% des femmes) Sorties d'essai pour événement indésirable (% des femmes) Effets indésirables graves	Céphalées : 9,6% Tension mammaire : 7,5% 6,6% dont : saignement intermenstruel (2,6%), nausées (0,8%) Fibrome utérin, cholécystectomie
Coney <i>et al</i> ⁷	Etudes en double aveugle versus placebo‡ 1. 20 µg EE/100 µg LNG + 7 cp placebo (n=349) (âge moyen: 26,5 ans ± 7,3†) 2. placebo (n=355) (âge moyen: 26,9 ± 7,4†) - durée du traitement : 6 cycles	Variation de poids en fin d'étude § % de patientes ayant présenté au moins 1 événement indésirable Événements indésirables de fréquence similaire dans les 2 groupes¶ Événements indésirables plus fréquents dans le groupe traité¶ Arrêts de traitement pour événement indésirable	1. 0,72 ± 2,64† 2. 0,56 ± 2,64† 1. 82,0% 2. 76,9% Céphalées, migraine, nausées, vomissements, mastodynies, prise de poids Métrorragies, irrégularités menstruelles, réaction allergique (), ménorragies, urticaire 1. n=19 2. n=20

EE : éthinylestradiol ; LNG : lévonorgestrel ;* : dont 15 patientes n'ont pas pris le traitement ; † : écart type ; ‡ : Analyse de la tolérance effectuée sur les résultats groupés de deux études randomisée versus placebo ; § dernière mesure disponible ; || : aucune n'a été considérée comme imputable au traitement ; ¶ : taux non précisés ;

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

08.3 Résumé & discussion

Selon les études, l'indice de Pearl était compris entre 0,29 et 0,9 pour EFFILEVO et de 0,88 et 0,65 pour EFFILEVOCONTINU.

L'indice de Pearl figurant dans les RCP de EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU est de 0,69 [IC95% : 0,30-1,36].

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

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

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

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

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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES (décembre 2004)⁸ toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs estroprogestatifs par voie orale donnés au long cours est équivalente.

Avant la prescription d'une contraception estroprogestative, il importe de rechercher systématiquement des facteurs de risque thromboembolique artériel ou veineux et de prendre en compte les contre-indications et précautions d'emploi.

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

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule estroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique).

Par ailleurs, il n'est pas démontré qu'un schéma de prise « en continu » favorise l'observance et diminue le risque d'oubli⁹.

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique. Toutefois il existe un surcroît de risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de troisième génération en comparaison aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de première et deuxième génération (contenant

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

9 First Prescription of Combined Oral Contraception – Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care Clinical Guidance - 2007 – Royal College of Obstetricians & gynaecologists.

moins de 50 microgrammes d'éthinylestradiol). C'est pourquoi la Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu des contraceptifs oraux de troisième génération est insuffisant¹⁰.

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux estroprogestatifs, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque¹¹.

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

Il est recommandé entre 35 et 40 ans de substituer un autre moyen de contraception à la contraception estroprogestative⁸.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge⁸.

La contraception progestative est à classer, de même que les estroprogestatifs, au rang des méthodes efficaces dans leur emploi courant et très efficaces en utilisation optimale⁸.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention⁸.

9.1.1 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans les indications d'une contraception estroprogestative par voie orale EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU sont des médicaments de première intention.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- 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 de la prévention des grossesses non désirées.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

■ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées peut être considéré comme modéré, compte tenu que, malgré un pourcentage élevé de femmes bénéficiant d'une contraception efficace, une grossesse sur trois serait non désirée en France¹².

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).

¹⁰ Commission de la transparence - Contraceptifs oraux de troisième génération – Réévaluation – HAS - juin 2012.

¹¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie. Point presse « COC » du 26 juin 2013. Saint-Denis: ANSM; 2013.
ansm.sante.fr/content/download/50079/647303/version/1/file/Dossier+de+Presse+COC+CNAM+26062013_1.pdf

¹² Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas nécessairement au remboursement d'une pilule supplémentaire.

Au vu des données d'efficacité disponibles, compte tenu du fait qu'il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable 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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V - inexistante) par rapport aux autres contraceptifs oraux de deuxième génération.

010.3 Population cible

Il y a en France environ 10 millions de femmes âgées de 15 à 40 ans¹³. D'après L'Ined¹⁴, en 2010, en moyenne 49,6 % des femmes de 15 à 49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant utilisaient une contraception orale.

Estimation/conclusion

Sur ces bases, la population cible de EFFILEVO et EFFILEVOCONTINU serait d'environ 5,4 millions de femmes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ INSEE population au 1^{er} janvier 2013

¹⁴ Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et l'équipe de l'enquête Fecond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? • Population & Sociétés numéro 492 • septembre 2012