

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 17 mai 2017

*chlorure de benzalkonium*

**FEMADEXIL 18,9 mg, ovule**

B/10 (CIP : 34009 328 469 9 3)

Laboratoire MAJORELLE

Code ATC	<b>G (contraceptif local)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<p>« Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement. L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation. Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception et notamment lors de la contraception orale, en cas d'oubli ou de retard dans la prise d'un comprimé : dans ces cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle. Cette contraception locale pourra être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception orale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;</li> <li>• après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;</li> <li>• lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;</li> <li>• comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme) ou par stérilet (en particulier lors de la prise simultanée de certains médicaments, tels que les AINS). »</li> </ul>

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ISP	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact négatif sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications.</p> <p>Les spermicides sont considérés comme une des méthodes de contraception les moins efficaces par l'OMS au regard des autres méthodes existantes telles que la contraception hormonale, le dispositif intra-utérin ou le préservatif.</p> <p>L'efficacité des spermicides reste faible malgré une utilisation correcte et régulière à chaque rapport sexuel. Les résultats d'efficacité obtenus avec FEMADIXIL confirment ce constat.</p> <p>FEMADIXIL doit être utilisé en association au préservatif. Ce médicament ne peut être proposé seul.</p> <p>Le risque d'une exposition accrue à une infection par le VIH, du fait de l'utilisation de ce spermicide doit être signalé à la femme qui choisit cette méthode.</p> <p>Compte tenu du taux élevé d'échec en utilisation courante de ce spermicide, il ne peut être utilisé que si la femme accepte l'éventualité d'une grossesse non prévue. Si ce risque n'est pas acceptable, une autre méthode doit être préférée.</p> <p>Pour l'ensemble de ces raisons, FEMADIXIL n'a pas de place dans la stratégie contraceptive.</p>
Recommandation de la Commission	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>La Commission recommande le remboursement du préservatif.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17/02/1986
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2016 G                      Système génito-urinaire

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité FEMADIXIL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

FEMADIXIL est un contraceptif local dont le principe actif est le chlorure de benzalkonium qui est à la fois un spermicide, de par son action sur la rupture de la membrane du spermatozoïde, et antiseptique.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

**« Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.**

**L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.**

**Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception et notamment lors de la contraception orale, en cas d'oubli ou de retard dans la prise d'un comprimé : dans ces cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle.**

**Cette contraception locale pourra être utilisée :**

- **lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception orale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;**
- **après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;**
- **lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;**
- **comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme) ou par stérilet (en particulier lors de la prise simultanée de certains médicaments, tels que les AINS). »**

## 04 POSOLOGIE

« Voie vaginale.

En position allongée, placer l'ovule au fond du vagin 5 minutes avant les rapports. Attendre la fusion complète afin que le principe actif soit totalement libéré.

En cas de rapports itératifs, mettre en place un autre ovule.

La protection est assurée pendant 4 heures.

Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe, à l'eau pure est possible. »

## 05 BESOIN MEDICAL

La « fiche mémo » « contraception chez la femme adulte en âge de procréer » 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 (pilule, anneau vaginal, patch transdermique)
- Méthodes hormonales – Progestatifs (pilule, implant sous-cutané, injection intramusculaire)
- Dispositifs intra-utérins (DIU) (DIU au cuivre et 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>1</sup>»

Les spermicides sont considérés comme une des méthodes de contraception les moins efficace par l'OMS au regard des autres méthodes existantes telles que la contraception hormonale ou le dispositif intra-utérin.<sup>2</sup>

L'efficacité des spermicides est fonction d'une utilisation correcte et régulière à chaque rapport sexuel.<sup>3</sup>

A ce jour, les spermicides commercialisés ne sont pas soumis à prescription médicale. Au regard des nombreuses alternatives contraceptives déjà existantes, le besoin médical est couvert.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de FEMADEXIL sont ceux qui peuvent être utilisés lorsqu'une contraception locale est nécessaire, malgré une efficacité incomplète.

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
PHARMATEX 18,9 mg ovule PHARMATEX 18,9 mg mini-ovule PHARMATEX 18,9 mg capsule molle vaginale PHARMATEX 1,2%, crème vaginale (Chlorure de benzalkonium) Laboratoire Innotech International	Oui	Contraception locale	NA	NA	NA	Non

<sup>1</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

<sup>2</sup> OMS, Planification familiale, Un manuel à l'intention des prestataires de services du monde entier, 2011. Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97943/1/9780978856304\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97943/1/9780978856304_fre.pdf)

<sup>3</sup> OMS, Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. Guide essentiel OMS de planification familiale, 2015. Disponible sur : [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5/fr/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/fr/)

ALPAGELLE, crème vaginale (Chlorure de miristelkinium) <i>Pharma Développement</i>	Oui	Contraception locale	NA	NA	NA	Non
--	-----	-------------------------	----	----	----	-----

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux sont les contraceptifs de type barrière mécanique (préservatif, cape cervicale, diaphragme).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spermicides mentionnés dans le tableau ci-dessus.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, la spécialité FEMADIXIL n'a pas d'AMM et n'est pas commercialisée à l'étranger.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de l'inscription de FEMADIXIL, le laboratoire a fourni :

- deux études non publiées, l'une rétrospective et l'autre prospective sur lesquelles a reposé l'AMM ;
- deux études cliniques publiées<sup>4</sup> dont une n'a pas été prise en compte car il s'agissait d'une autre spécialité (gel à base de chlorure de benzalkonium)<sup>5</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude rétrospective : efficacité des ovules à base de chlorure de benzalkonium en contraception locale

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, dont l'objectif a été d'évaluer le taux d'échec à 12 et 24 mois de la contraception locale par ovules de chlorure de benzalkonium.

L'étude a été réalisée dans un centre français et a porté sur l'ensemble des dossiers médicaux établis entre avril 1977 et mai 1984. Quatre cent vingt dossiers de femmes ayant eu une contraception par ovules de chlorure de benzalkonium ont été répertoriés au cours de cette période.

Les motifs de prescription de ce mode de contraception ont été : la contre-indication à la pilule ou au stérilet (37 %), le relais avant une autre contraception (28 %), la préménopause (17 %), les rapports épisodiques (7 %), le post-partum (5 %), le choix de la patiente (3 %) et une contraception momentanée avant grossesse (3 %).

L'évaluation des taux d'échecs cumulés a été réalisée à 12 et 24 mois par la méthode des tables de survie. Le pourcentage de femmes ayant au moins un enfant a été de 71%.

Le nombre de femmes perdues de vue a été de 8,3 % à deux ans.

Les taux d'échecs cumulés ont été de  $4,8 \pm 1,5$  % à 12 mois et  $9,6 \pm 2,7$  % à 24 mois.

<sup>4</sup> Méndez F., Castro A., Ortega A. Use effectiveness of spermicidal suppository containing benzalkonium chloride. *Contraception*. October 1986; vol 34 no 4: p 353-362

<sup>5</sup> Li W., Huang Z., Wu Y., Wang H., Zhou X., Xiao Z. et al. Effectiveness of an optimized benzalkonium chloride gel as vaginal contraceptive : a randomized controlled trial among Chinese women. *Contraception*. 2013, 83: 756-765

### **8.1.2 Etude prospective : efficacité des ovules à base de chlorure de benzalkonium en contraception locale**

Il s'agit d'une étude prospective, non comparative, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de la contraception locale par ovules de chlorure de benzalkonium.

Le critère d'inclusion dans cette étude a été les femmes souhaitant une contraception relais entre le retrait d'un DIU et la pose d'un autre DIU ou l'instauration d'une autre méthode contraceptive.

La méthode d'analyse a été une analyse de type « courbe de survie » et « compte-tenu de la brièveté d'utilisation dans la majeure partie des cas, il était prévu de faire le point à 2 et 3 mois. »

Au total, 59 femmes ont été incluses dans l'étude au moment du retrait de leur DIU et ont commencé une contraception locale par ovule de chlorure de benzalkonium.

La durée totale d'exposition des patientes n'est pas connue.

L'âge moyen des patientes incluses était de 37 (21-49) ans.

Quatre patientes ont été perdues de vue au cours de l'étude.

Aucune grossesse n'a été observée pendant la durée d'observation (durée non précisée dans l'étude) et après 3 mois d'exposition, le taux cumulé d'abandons a été de 17 %.

### **8.1.3 Etude publiée évaluant l'efficacité et la tolérance de la contraception locale avec le chlorure de benzalkonium (ovule).**

Une étude multicentrique non comparative de phase III réalisée en Espagne a évalué l'efficacité et la tolérance du chlorure de benzalkonium chez des femmes sexuellement actives utilisant le traitement comme unique contraceptif. Elle a été réalisée de mars 1980 au 30 juin 1983.

L'étude a inclus 653 femmes dont l'âge moyen à l'inclusion était de 29 (16-47) ans.

La durée d'exposition au contraceptif local a été comprise entre 1 et 24 mois.

Durant la période totale de 24 mois, 23 grossesses ont été répertoriées. L'indice de Pearl<sup>6</sup> dans la population ITT a été de 2,9.

### **8.1.4 Données de l'OMS**

Selon l'OMS<sup>2</sup>, les spermicides et le retrait sont les méthodes contraceptives les moins efficaces ; le taux de grossesses non souhaitées lors de la première année dans le cas d'une utilisation correcte et régulière de spermicides est de 18 %, de 5 % lors de l'utilisation de préservatifs féminins et de 2 % lors de l'utilisation de préservatifs masculins.

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques**

Au cours de l'étude publiée évaluant l'efficacité et la tolérance de la contraception locale avec le chlorure de benzalkonium (ovule), le taux d'arrêts de traitements cumulés évalué par la méthode des tables de survie à 24 mois a été de 34,1 %. Parmi les 653 patientes incluses dans l'étude, 18,1 % ont présenté des effets indésirables de type démangeaisons/sensations de brûlure, le plus souvent légères (13,0%).

### **8.2.2 Données issues de la littérature**

En 2001, le rapport de l'OMS mentionne que la présence d'altérations de l'épithélium vaginal augmente le risque d'infection par le VIH. Ces altérations épithéliales ont été mises en évidence avec l'utilisation fréquente des spermicides (chlorure de benzalkonium, nonoxynol)<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Nombre de grossesses observé pour 100 femmes traitées pendant 1 an

<sup>7</sup> OMS, Consultation technique OMS/CONRAD sur le nonoxynol, Rapport de synthèse. Genève. octobre 2001.

En 2011, les recommandations de l'OMS confirment le lien entre le mode d'action des spermicides, la présence de lésions épithéliales et l'augmentation du risque d'infection par le VIH notamment lors d'utilisations fréquentes<sup>1</sup>.

## 08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité FEMADEXIL repose sur les données issues de deux études, l'une prospective et l'autre rétrospective et une étude publiée évaluant l'efficacité et la tolérance de la contraception locale avec le chlorure de benzalkonium (ovule).

Une étude rétrospective évaluant l'efficacité de la contraception locale avec le chlorure de benzalkonium a évalué 420 dossiers de femmes ayant été traitées par ovules de chlorure de benzalkonium. Les taux d'échecs cumulés ont été de  $4,7 \pm 1,5$  % à 12 mois et  $9,6 \pm 2,7$  % à 24 mois.

Au total, 59 femmes ont été incluses dans l'étude prospective. La durée totale d'exposition des patientes n'est pas connue. Aucune grossesse n'a été observée. Après 3 mois d'exposition, le taux cumulé d'abandons a été de 17 %.

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance du chlorure de benzalkonium chez 653 femmes sexuellement actives utilisant ce traitement comme unique contraceptif. Durant la période totale de 24 mois, 23 grossesses ont été répertoriées. L'indice de Pearl<sup>6</sup> dans la population ITT a été de 2,9.

Selon l'OMS, le taux de grossesses non souhaitées lors de la première année dans le cas d'une utilisation correcte et régulière de spermicides est de 18 %, de 5 % lors de l'utilisation de préservatifs féminins et de 2 % lors de l'utilisation de préservatifs masculins.

En termes de tolérance, les principaux effets indésirables rapportés par les études cliniques et la revue de la littérature ont été des symptômes de type démangeaisons/sensations de brûlure et irritation, locales.

Un rapport et des recommandations de l'OMS<sup>2,7</sup> font état du lien entre utilisation des spermicides (chlorure de benzalkonium, nonoxynol) et présence de lésions de l'épithélium vaginal qui pourraient augmenter le risque d'infection par le VIH notamment en cas d'utilisation fréquente.

Au regard des nombreuses alternatives contraceptives déjà existantes, le besoin médical est couvert et FEMADEXIL n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications<sup>8</sup>.

Les spermicides sont considérés comme une des méthodes de contraception les moins efficaces par l’OMS au regard des autres méthodes existantes telles que la contraception hormonale, le dispositif intra-utérin ou le préservatif<sup>2,9</sup>.

L’efficacité des spermicides reste faible malgré une utilisation correcte et régulière à chaque rapport sexuel<sup>2</sup>. Les résultats d’efficacité obtenus avec FEMADIXIL confirment ce constat.

FEMADIXIL doit être utilisé en association au préservatif. Ce médicament ne peut être proposé seul.

Le risque d’une exposition accrue à une infection par le VIH, du fait de l’utilisation de ce spermicide doit être signalé à la femme qui choisit cette méthode.

Compte tenu du taux élevé d’échec en utilisation courante de ce spermicide, il ne peut être utilisé que si la femme accepte l’éventualité d’une grossesse non prévue. Si ce risque n’est pas acceptable, une autre méthode doit être préférée<sup>1</sup>.

Pour l’ensemble de ces raisons, FEMADIXIL n’a pas de place dans la stratégie contraceptive.

---

<sup>8</sup> HAS - Fiche memo – contraception : prescription et conseil chez la femme (version du 28/02/2013 mise à jour en janvier 2015).

<sup>9</sup> OMS, Département Santé et Recherche génétiques, Une sélection de recommandations pratiques relatives à l’utilisation de méthodes contraceptives. -- 2e éd., 2005

## 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 adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de FEMADEXIL est faible dans l'indication de l'AMM.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ La spécialité FEMADEXIL est une méthode d'appoint dans la prise en charge de la contraception.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la prévalence des femmes ayant recours à une contraception locale,
  - du besoin médical couvert,
  - des données disponibles en termes d'efficacité et de tolérance,
  - de l'absence de couverture d'un besoin supplémentaire par FEMADEXIL,
  - de l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
  - d'un risque non négligeable de grossesse non désirée et d'exposition supérieure à l'infection par le VIH, liés à l'utilisation de FEMADEXIL,
- cette spécialité est susceptible d'avoir un impact négatif sur la santé publique.

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**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 et aux posologies de l'AMM.**

#### ▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le remboursement du préservatif.