

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 12 juin 2019

lévonorgestrel / éthinylestradiol

ADEPAL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 (CIP : 34009 318 406 4 0)

B/3 plaquettes de 21 (CIP : 34009 318 408 7 9)

MINIDRIL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400931823902)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400931824091)

TRINORDIOL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 34009 328 070 9 3)

B/3 plaquette de 21 comprimé (CIP : 34009 328 071 5 4)

B/1 plaquette 21 comprimés (CIP : 34009 300 810 5 1)

B/3 plaquette de 21 comprimé (CIP : 34009 300 810 6 8)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	MINIDRIL : G03AA07 (contraceptifs hormonaux à usage systémique, combinaison fixe) ADEPAL et TRINORDIOL : G03AB03 (contraceptifs hormonaux à usage systémique, administration séquentielle)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception hormonale orale. La décision de prescrire MINIDRIL / ADEPAL / TRINORDIOL 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 MINIDRIL / ADEPAL / TRINORDIOL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Sans objet.
ISP	ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la contraception.
Place dans la stratégie thérapeutique	ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL sont des contraceptifs de seconde intention, après les contraceptifs oraux combinés de deuxième génération contenant 20 µg d'éthinylestradiol

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ADEPAL, MINIDRIL : 18 novembre 1997 (procédure nationale) TRINORDIOL : 28 mai 1985 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 G G03 G03A G03AA G03AA07 MINIDRIL système génito-urinaire et hormones sexuelles hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale contraceptifs hormonaux à usage systémique progestatifs et estrogènes en combinaison fixe lévonorgestrel et éthinylestradiol ADEPAL et TRINORDIOL système génito-urinaire et hormones sexuelles hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale contraceptifs hormonaux à usage systémique progestatifs et estrogènes en administration séquentielle lévonorgestrel et éthinylestradiol

02 CONTEXTE

Examen de des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 mars 2014, la Commission a considéré que le SMR de ADEPAL, MINIDRIL et TRINORDIOL était important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important de ces spécialités.

La commission de la Transparence a souhaité réévaluer le SMR de ces contraceptifs hormonaux combinés à la suite du communiqué de l'ANSM¹, publié en mars 2017, recommandant de privilégier en première intention la prescription des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant du lévonorgestrel, en association avec la plus faible dose d'estrogène (20 µg). Ce communiqué était consécutif à la publication d'une étude de cohorte² qui a conclu à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral avec les contraceptifs estro-progestatifs contenant du lévonorgestrel et une dose faible d'estrogène (20 µg) comparativement aux CHC dosés à 30-40 µg d'estrogènes.

MINIDRIL, ADEPAL et TRINORDIOL sont des CHC de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol :

- MINIDRIL est un CHC monophasique dont chaque plaquette contient 21 comprimés dosés à 30 µg d'éthinylestradiol,

¹ ANSM - Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) de janvier 2013 à décembre 2015 – Communiqué - 07/03/2017

² 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

- ADEPAL est un CHC biphasique dont chaque plaquette de 21 comprimés contient 7 comprimés dosés à 30 µg d'éthinylestradiol et 14 comprimés dosés à 40 µg d'éthinylestradiol,
- TRINORDIOL est un CHC triphasique dont chaque plaquette de 21 comprimés contient 6 comprimés dosés à 30 µg d'éthinylestradiol, 5 comprimés dosés à 40 µg d'éthinylestradiol et 10 comprimés dosés à 30 µg d'éthinylestradiol.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire MINIDRIL / ADEPAL / TRINORDIOL 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 MINIDRIL / ADEPAL / TRINORDIOL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

5.1.1 Contraceptifs hormonaux combinés(CHC) oraux

► CHC de 2^{ème} génération

Les dosages indiqués correspondent aux concentrations en œstrogènes

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Contraceptifs oraux de 2^{ème} génération					
LEELOO 20 µg*† (lévonorgestrel/ éthynylestradiol) <i>Teva Santé</i>	Contraception orale.	01/04/2015	Important	---	Oui
LOVAVULO 20 µg*† (lévonorgestrel/ éthynylestradiol) <i>Laboratoire Majorelle</i>	Contraception orale.	16/09/2015	Important	----	Oui
OPTILOVA 20 µg (lévonorgestrel/ éthynylestradiol) <i>Laboratoire Majorelle</i>	Contraception orale.	19/04/2017	Important	----	Oui
OPTIDRIL 30 µg (lévonorgestrel/ éthynylestradiol) <i>Laboratoire Majorelle</i>	Contraception orale.	19/04/2017	Important	----	Oui
SEASONIQUE 30 µg - 10 µg (lévonorgestrel/ éthynylestradiol) <i>Teva Santé</i>	Contraception orale.	----	----	----	Non

* : et génériques; † : spécialité générique de LAURETTE qui n'a jamais fait l'objet d'une demande de remboursement et n'a jamais été commercialisée.

► CHC de 3^{ème} génération (* : et génériques)

Ces spécialités ne sont pas remboursables. Les COEP de 3^{ème} génération qui étaient inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ont été radiés le 6 mars 2013.

- Ethinylestradiol / gestodène : HARMONET* 20 µg ,MINESSE* 15 µg, MINULET* 30 µg, MELIANE* 20 µg, MELODIA* 15 µg
- Ethinylestradiol / désogestrel: VARNOLINE* 30 µg, VARNOLINE CONTINU 30 µg, MERCILON* 20 µg,
- Ethinylestradiol / norgestimate: EFFIPREV 35 µg, TRIAFEMI 35 µg, OPTIKINZY 35 µg

► CHC de 4^{ème} génération (* : et génériques)

Ces spécialités ne sont pas remboursables.

- Éthinylestradiol / chlormadinone acétate : BELARA 30 µg
- Éthinylestradiol / drospirénone : JASMINELLE* 20 µg, JASMINELLE CONTINU* 20 µg, JASMINE* 30 µg, YAZ 20 µg
- Estradiol valérate / diénogest : QLAIRA 3 mg-2mg-1mg
- Estradiol / nomégestrol acétate : ZOELY 1,5 mg

5.1.2 Autres comparateurs médicamenteux

Autres contraceptifs estroprogestatifs (voie non orale) :

- EVRA : dispositif transdermique (norelgestromine/ éthinylestradiol) (non remboursable)
- NUVARING : système de diffusion vaginal (étonogestrel/ éthinylestradiol) (non remboursable)

Contraceptifs oraux uniquement progestatifs

- CERAZETTE et génériques : désogestrel (certains sont remboursables)
- MICROVAL : lévonorgestrel (remboursable).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dispositifs intra-utérins, spermicides, préservatifs.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MINIDRIL, ADEPAL et TRINORDIOL sont les contraceptifs hormonaux combinés par voie orale de 2^{ème} génération ayant un SMR important mentionnés dans le tableau ci-dessus.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni deux revues systématiques Cochrane concernant le risque thromboembolique veineux et artériel associé aux contraceptifs oraux combinés^{3,4}.

Il a été identifié d'autre part une étude de cohorte concernant le risque veineux et artériel des contraceptifs hormonaux en fonction de la dose d'éthinylestradiol et de la nature du progestatif² ainsi qu'une revue systématique Cochrane ayant comparé la tolérance clinique des CHC dosés à 20 µg d'éthinylestradiol à celle de CHC en contenant une dose plus élevée⁵.

06.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

6.2.1 Données de la littérature

6.2.1.1 Revue systématique Cochrane 2014³- risque veineux

L'objectif de cette revue avec méta-analyse en réseau était d'évaluer le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez des femmes utilisant différents contraceptifs oraux combinés par rapport aux femmes n'en utilisant pas, de comparer l'effet de la dose d'éthinylestradiol et du progestatif utilisé (les résultats en fonction de la nature du progestatif ne sont pas détaillés dans le présent avis, les 3 spécialités concernées contenant du lévonorgestrel). Les études épidémiologiques incluses étaient des études cas-contrôles, des études cas-contrôles nichées dans une cohorte et des études de cohortes.

Un total de 26 études publiées dans 25 articles a été inclus. Elles ont été publiées entre 1995 et 2013, les inclusions ont eu lieu entre 1965 et 2009. Parmi ces études, 12 ont concerné l'association lévonorgestrel / 30µg d'éthinylestradiol, dont 3 contenaient aussi un groupe concernant l'association lévonorgestrel/20 µg d'éthinylestradiol).

Le critère de jugement principal était la survenue d'une première thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) fatale ou non.

Pour être incluses dans la méta-analyse, les publications devaient contenir au moins 10 événements.

Le risque relatif ajusté par rapport à l'absence d'utilisation d'un contraceptif oral était :

- pour l'association lévonorgestrel/20 µg d'éthinylestradiol : RR= 2,2 ; IC 95% [1,3 ; 3,6]
- pour l'association lévonorgestrel/30 µg d'éthinylestradiol : RR = 2,4 ; IC 95% [1,8 ; 3,2]

Le risque relatif ajusté de l'association lévonorgestrel/30 µg d'éthinylestradiol par rapport à l'association lévonorgestrel/20 µg d'éthinylestradiol était : RR=1,1 ; IC 95% [0,7 ; 1,7].

Il n'y a pas de donnée disponible dans cette méta-analyse pour les contraceptifs bi ou triphasiques contenant du lévonorgestrel associé à 30-40 µg d'éthinylestradiol.

³ de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3.

⁴ Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8.

6.2.1.2 Revue systématique Cochrane 2015⁴ – risque artériel

L'objectif de cette revue était d'estimer le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés versus les non utilisatrices : risque global, en fonction des « générations » de progestatif, de la dose d'éthinylestradiol, des différents progestatifs.

Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux ont été groupés dans toutes les méta-analyses.

L'analyse globale et les analyses stratifiées en fonction des générations de progestatifs et en fonction des différents progestatifs ont montré une hétérogénéité importante (I^2 compris entre 51,6% et 88,9%), leurs résultats ne seront donc pas pris en compte.

Les analyses en fonction de la dose d'éthinylestradiol ont inclus 7 études, tous progestatifs confondus, dont seulement deux pour les dosages de 20 et 30-49 µg d'éthinylestradiol.

- pour la dose d'éthinylestradiol à 20 µg : RR= 1,6 ; IC 95% [1,4 ; 1,8] ($I^2=0$). Il est à noter qu'aucune des 2 études incluses ne comprenait d'association de l'éthinylestradiol au lévonorgestrel.
- pour la dose d'éthinylestradiol à 30-49 µg : RR= 1,8 ; IC 95% [1,4 ; 1,9] ($I^2=50,4\%$).
- pour la dose d'éthinylestradiol >49 µg : RR= 2,6 ; IC 95% [2,2 ; 3,1] ($I^2=29,5\%$).

Seul les sous totaux de la méta-analyse concernant chaque catégorie de dose sont pris en compte, le résultat global groupant les différentes doses ayant une hétérogénéité importante ($I^2=68,3\%$).

Cette étude ne permet pas de différencier les niveaux de risques associés aux contraceptifs monophasiques associant du lévonorgestrel à 30 µg d'éthinylestradiol (EE) de ceux associés aux contraceptifs bi ou triphasique associant du lévonorgestrel à 30 et 40 µg d'EE.

6.2.1.3 Etude de cohorte- risque veineux et risque artériel

Référence	Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study²
Type de l'étude	Etude de cohorte sur bases de données : Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et PMSI
Date et durée de l'étude	Juillet 2010 à septembre 2012
Objectif de l'étude	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†.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes âgées de 15 à 49 ans, - Ayant eu au moins un remboursement pour une contraception orale entre juillet 2010 et septembre 2012 <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'infarctus du myocarde, cancer avant l'inclusion dans l'étude
Suivi	<p>Le suivi des femmes incluses débutait au moment du premier remboursement d'un contraceptif oral entre juillet 2010 et septembre 2012 et se terminait à la survenue de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la contraception orale (pas de nouvelle prescription 3 mois après la fin de la période couverte par la dernière prescription enregistrée) - Hospitalisation pour embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus de myocarde, - Grossesse, - Age de 50 ans,

	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation pour cancer, - Hospitalisation pour chirurgie orthopédique de la jambe ou chirurgie gynécologique - Décès - Arrêt des données au 30 décembre 2012
Produits étudiés	Contraceptifs oraux combinés remboursés par l'assurance maladie : ,noréthistérone + 35µg EE, lévonorgestrel + 20 ou 30/40 µg EE, norgestrel + 50 µg EE, désogestrel + 20 ou 30 µg EE, gestodène + 20 ou 30 µg EE.
Critère de jugement principal	Risque relatif [IC 95%] de premier épisode : <ul style="list-style-type: none"> - d'embolie pulmonaire, - d'accident vasculaire cérébral ischémique - d'infarctus du myocarde - critère composite : hospitalisation pour embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Les facteurs confondants suivants ont été identifiés : âge, couverture maladie universelle, indice de défavorisation en fonction de la zone de résidence calculé à partir des données socioéconomiques de 2012, consultation gynécologique au cours de l'année précédente, hypertension traitée, diabète défini par au moins 2 médicaments antidiabétiques dans les 12 mois précédents ou longue maladie pour diabète, informations concernant la consommation de tabac : mention sur diagnostic d'hospitalisation ou prescription de traitement à base de nicotine. Hypertension, diabète et traitement pour arrêt du tabac ont été regroupés en un seul indicateur composite intitulé « contre-indication ou nécessité de précautions d'emploi pour les contraceptifs oraux ». - L'estimation des risques relatifs a été calculée par régression de Poisson ajustée sur l'âge, l'existence d'une couverture maladie universelle, les facteurs de risque médicaux, l'existence d'une consultation gynécologique dans l'année précédente, le type de progestatif (pour les analyses portant sur la dose d'estrogène) et la dose d'estrogène (pour les analyses portant sur le type de progestatif). - Des analyses de sensibilité ont été effectuées : <ul style="list-style-type: none"> o Patientes non décédées dans les 30 jours suivant l'événement d'intérêt et ayant un diagnostic confirmé par au moins 2 prescriptions dans les 4 mois suivants d'un anticoagulant oral en cas d'embolie pulmonaire, d'un anti agrégant plaquettaire après un d'accident vasculaire cérébral ischémique, l'association d'au moins 2 médicaments parmi : anti agrégant plaquettaire, β bloquant, statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan après un infarctus du myocarde, o Arrêt de la contraception orale définie par la fin de la période couverte par la dernière dispensation, o Arrêt de la contraception orale définie par la fin de la période couverte par la dernière dispensation + 1 mois, o Femmes n'ayant pas changé de contraception orale
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<ul style="list-style-type: none"> - 5 049 851 femmes correspondant aux critères d'inclusion ont été recensées. - Après prise en compte des critères de non inclusion, 4 954 088 ont été incluses dans les analyses soit 5 443 916 années-femmes de contraception orale.
Caractéristiques des patientes	<ul style="list-style-type: none"> - L'âge moyen était de 28 ans ± 8,7 ans* - 15,3%% des femmes utilisaient une contraception contenant du lévonorgestrel associé à 20 µg d'EE - 58,3% des femmes utilisaient une contraception contenant du lévonorgestrel associé à 30-40 µg d'EE : les femmes utilisant un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel associé à 30 µg d'EE et celles utilisant un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel associé à 30-40 µg d'EE (bi ou triphasique) ont été comptabilisées dans le même groupe. - Les femmes âgées de plus de 35 ans représentaient 26,1% des utilisatrices d'une contraception orale et 56,7% des femmes ayant un événement indésirable grave.

Résultats inhérents au critère de jugement principal*	<ul style="list-style-type: none"> - Il a été recensé pour l'ensemble des contraceptifs oraux étudiés 1800 embolies pulmonaires, 1046 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et 407 infarctus du myocarde. - L'association de lévonorgestrel et de 20 µg d'EE a présenté un risque significativement plus faible d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde que les associations de lévonorgestrel et de 30-40 µg d'EE : <ul style="list-style-type: none"> o Embolie pulmonaire : RR ajusté= 0,73 [0,60 ; 0,89] o Accident vasculaire cérébral ischémique : RR ajusté= 0,68 [0,53 ; 0,89] o Infarctus : RR ajusté= 0,28 [0,13 ; 0,53] o Critère composite : RR ajusté= 0,65 [0,55 ; 0,76] - Les résultats des analyses de sensibilité ont été similaires, notamment pour les diagnostics confirmés : <ul style="list-style-type: none"> o Embolie pulmonaire : RR ajusté= 0,75 [0,67 ; 0,84] o Accident vasculaire cérébral ischémique : RR ajusté= 0,75 [0,61 ; 0,91] o Infarctus : RR ajusté= 0,54 [0,34 ; 0,84] - Dans le sous-groupe des femmes ayant eu une prescription en post partum (2 à 6 mois après l'accouchement), le risque ajusté associé aux COC contenant 20 µg d'EE était inférieur à celui associé aux COC contenant 30-40 µg, tous progestatifs confondus, pour les embolies pulmonaires : RR=0,65 [0,44 ; 0,94] et les événements artériels (AVC ischémique et/ou infarctus du myocarde) : RR=0,36 [0,20 ; 0,62].
--	---

EE : éthinylestradiol ; * : écart type ; † : les résultats en fonction de la nature du progestatif ne sont pas détaillés, les 3 spécialités concernées par cet avis contenant du lévonorgestrel.

Cette étude ne prend pas en compte la durée de contraception orale avant l'inclusion, alors que l'incidence des événements thromboemboliques veineux est plus élevée en début de contraception orale combinée, surtout au cours des 3 premiers mois mais aussi au cours de la première année. Cependant, selon les auteurs, si ce facteur était un biais majeur il aurait en priorité concerné les associations lévonogestrel/20 µg d'EE, les plus récemment mises sur le marché en France ; de plus, l'analyse concernant le sous-groupe en post partum dans lequel toutes les femmes ont commencé une contraception orale après leur grossesse a conclu à un risque d'embolie pulmonaire moins élevé avec les COC contenant 20 µg d'EE qu'avec ceux en contenant 30-40 µg, tous progestatifs confondus.

Le nombre d'événements a été faible dans certains sous-groupes ce qui nécessite confirmation des résultats les concernant, notamment les infarctus du myocarde dans le sous-groupe traité par lévonorgestrel/20 µg d'EE. D'autre part, la durée de suivi a été courte (au maximum 2 ans et 3 mois), au regard du délai d'apparition des événements artériels.

Cette étude ne permet pas de différencier les niveaux de risques associés aux contraceptifs monophasiques associant du lévonorgestrel à 30 µg d'EE de ceux associés aux contraceptifs bi ou triphasiques associant du lévonorgestrel à 30 et 40 µg d'EE.

Elle n'évalue pas non plus le risque thrombotique veineux et artériel par rapport à la population n'utilisant pas de contraception hormonale combinée.

6.2.1.4 Revue systématique Cochrane⁵: tolérance clinique

L'objectif de cette revue était de vérifier l'hypothèse selon laquelle les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant 20 µg d'éthinylestradiol ont les mêmes effets que ceux contenant > 20 µg en termes d'efficacité contraceptive, de profil des saignements, d'interruption de traitement et d'événements indésirables.

Aucune étude n'a montré de différence significative concernant l'efficacité contraceptive des CHC contenant 20 µg d'EE par rapport à ceux en contenant une dose plus élevée. Cependant la plupart

⁵ Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus 30 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013

des études n'avait pas une puissance suffisante pour étudier ce critère ; de plus, il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse des études, celles-ci étant effectuées avec des CHC contenant différents progestatifs.

Les arrêts prématurés de traitement (quel qu'en soit le motif ou consécutifs à la survenue d'événements indésirables tels que des saignements irréguliers) ainsi que les troubles du cycle (aménorrhée, spanioménorrhée, saignements irréguliers, prolongés, fréquents, métrorragies, spotting) ont été plus fréquents avec des CHC contenant 20 µg d'EE qu'avec des CHC plus dosés en EE. Cependant, la plupart des études ont comparé des CHC contenant des progestatifs différents et les modifications du profil des saignements pouvaient être dus autant à la nature des progestatifs qu'à la dose d'estrogène.

6.2.2 Communiqué de l'ANSM - 2017¹

Dans ce communiqué, basé sur l'étude Weil *et al*, « 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 CHC 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 a confirmé que les pilules dites de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel présentent un risque de thrombose veineuse deux fois plus faible par rapport aux pilules dites de 3^{ème} 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 CHC 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 CHC contenant du lévonorgestrel, en association avec la plus faible dose d'estrogènes (contraceptifs dosés à 20 µg d'estrogènes)».

6.2.3 Autres données

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRRR couvrant la période du 2 avril 2013 au 13 avril 2016).

Les risques importants identifiés sont :

- Néoplasie hépatique / maladie hépatique
- Thromboses et thromboembolies veineuses et artérielles
 - o Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires,
 - o Infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires,
- Lésions oculaires, thrombose vasculaire rétinienne pouvant entraîner une perte partielle ou complète de la vision,
- Angio-œdème,

Les risques potentiels importants sont des cancers des organes reproducteurs : cancer du col utérin (papillomavirus humain persistant, néoplasie cervicale intraépithéliale ou invasive, cancer du col utérin) ainsi que cancer du sein.

- Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des modifications de RCP ont été réalisées et examinées par la CT (cf. Avis du 11 octobre 2017).

Il est précisé dans le RCP de ces contraceptifs oraux combinés que « Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une thromboembolie veineuse (TEV) sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente.

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, 6⁶ développeront une TEV sur une période d'un an.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas. »

D'après l'ANSM, le risque de thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) est de l'ordre de 2 à 4 événements pour 10 000 femmes prenant un COC pendant un an. Les principaux facteurs de risques de thrombose artérielle sont l'âge (>35 ans), le poids, la consommation de tabac, ainsi que la dose d'éthinylestradiol.⁷

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018) :

- le nombre de prescriptions de la spécialité ADEPAL est estimé à 375 172 ; ADEPAL a été majoritairement prescrit dans la prise en charge de contraception/surveillance de contraceptif (73% des prescriptions).
- le nombre de prescriptions de la spécialité MINIDRIL est estimé à 630 587 ; MINIDRIL a été majoritairement prescrit dans la prise en charge de contraception/ surveillance de contraceptif (74% des prescriptions).
- le nombre de prescriptions de la spécialité TRINORDIOL est estimé à 527 125 ; TRINORDIOL a été majoritairement prescrit dans la prise en charge de contraception/ surveillance de contraceptif (73% des prescriptions).

06.4 Résumé & discussion

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Une revue systématique Cochrane avec méta-analyse en réseau d'études épidémiologiques avait pour objectif d'évaluer le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez des femmes utilisant différents contraceptifs oraux combinés par rapport aux femmes n'en utilisant pas et de comparer l'effet de la dose d'éthinylestradiol. Le critère de jugement principal était la survenue d'une première thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire fatale ou non.

Le risque relatif ajusté de l'association lévonorgestrel/30 µg d'éthinylestradiol par rapport à l'association lévonorgestrel/20 µg d'éthinylestradiol était : RR=1,1 ; IC 95% [0,7 ; 1,7].

Cette méta-analyse ne fournit pas de données relative aux contraceptifs bi ou triphasiques contenant du lévonorgestrel associé à 30-40 µg d'éthinylestradiol.

Une revue systématique Cochrane d'études épidémiologiques avait pour objectif d'estimer le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés versus les non utilisatrices. Seules les analyses en fonction de la dose d'éthinylestradiol ont été prises en compte, les autres ayant montré une hétérogénéité importante (I^2 compris entre 51,6% et 88,9%).

Pour la dose d'éthinylestradiol à 20 µg : RR= 1,6 ; IC 95% [1,4 ; 1,8] ($I^2=0$). Il est à noter qu'aucune des 2 études incluses ne comprenait d'association de l'éthinylestradiol au lévonorgestrel.

Pour la dose d'éthinylestradiol à 30-49 µg : RR= 1,8 ; IC 95% [1,4 ; 1,9] ($I^2=50,4\%$).

Cette étude ne permet pas de différencier les niveaux de risques associés aux contraceptifs monophasiques associant du lévonorgestrel à 30 µg d'EE de ceux associés aux contraceptifs bi ou triphasique associant du lévonorgestrel à 30 et 40 µg d'EE.

6 Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6

⁷ ANSM Questions – Réponses : pilule contraceptive. Le point en 24 questions (26/06/2013)

Une étude de cohorte basée de données sur le système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et PMSI avait pour objectif d'évaluer le risque de premier épisode d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde associé aux contraceptifs oraux combinés en fonction de la dose d'éthinylestradiol.

L'association de lévonorgestrel et de 20 µg d'EE a présenté un risque significativement plus faible d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde que les associations de lévonorgestrel et de 30-40 µg d'EE :

- Embolie pulmonaire : RR ajusté= 0,73 [0,60 ; 0,89]
- Accident vasculaire cérébral ischémique : RR ajusté= 0,68 [0,53 ; 0,89]
- Infarctus : RR ajusté= 0,28 [0,13 ; 0,53]

Aucune de ces études ne permet de comparer les CHC contenant 30 µg d'EE à ceux contenant 30-40 µg d'EE.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁸

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. Celles-ci sont principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel : antécédents personnels ou familiaux, présence de facteurs de risques multiples ou sévères (thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine, chirurgie, long voyage), ainsi que d'ordre hépatique, carcinologique...

Avant toute instauration d'un traitement contraceptif par estroprogestatif, l'interrogatoire recherchera systématiquement l'existence d'antécédents familiaux de thrombose veineuse, particulièrement chez un apparenté au 1^{er} degré (parents, enfants, frères et sœurs) avant l'âge de 50-60 ans. Une recherche de thrombophilie (dosages de l'antithrombine, des protéines C et S, recherche de mutation du facteur V Leiden, du facteur II) sera réalisée en fonction des résultats de cet interrogatoire.⁹

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 ;

⁸ Has- Fiche Mémo- Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) – Dernière mise à jour octobre 2017

⁹ Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primoprescription de contraception hormonale combinée - Synthèse et recommandations - HAS – Recommandations en santé publique - 2015.; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/synthese_et_recommandations_depistage_trombophilie_chc.pdf

- 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.

L'ANSM et la Commission recommandent de privilégier en première intention la prescription des CHC contenant du lévonorgestrel, en association avec la plus faible dose d'estrogènes (contraceptifs dosés à 20 µg d'estrogènes) (cf paragraphe 6.2.2).

Place dans la stratégie contraceptive

Compte tenu de leur composition en éthynylestradiol supérieure à 20 µg, ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL sont des contraceptifs à utiliser en seconde intention, après les contraceptifs oraux combinés de deuxième génération contenant 20 µg d'éthinylestradiol.

Le risque thromboembolique augmentant avec la dose d'estrogène, la spécialité la moins dosée en éthinylestradiol est à privilégier en cas d'utilisation d'une de ces spécialités en seconde intention.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 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.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▮ ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL sont des contraceptifs de seconde intention, à utiliser après les contraceptifs oraux combinés de deuxième génération contenant 20 µg d'éthinylestradiol.
 - ▮ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données et compte tenu des alternatives contraceptives disponibles, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la contraception.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ADEPAL MINIDRIL et TRINORDIOL reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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