

Des recommandations en contraception à l'état de l'art

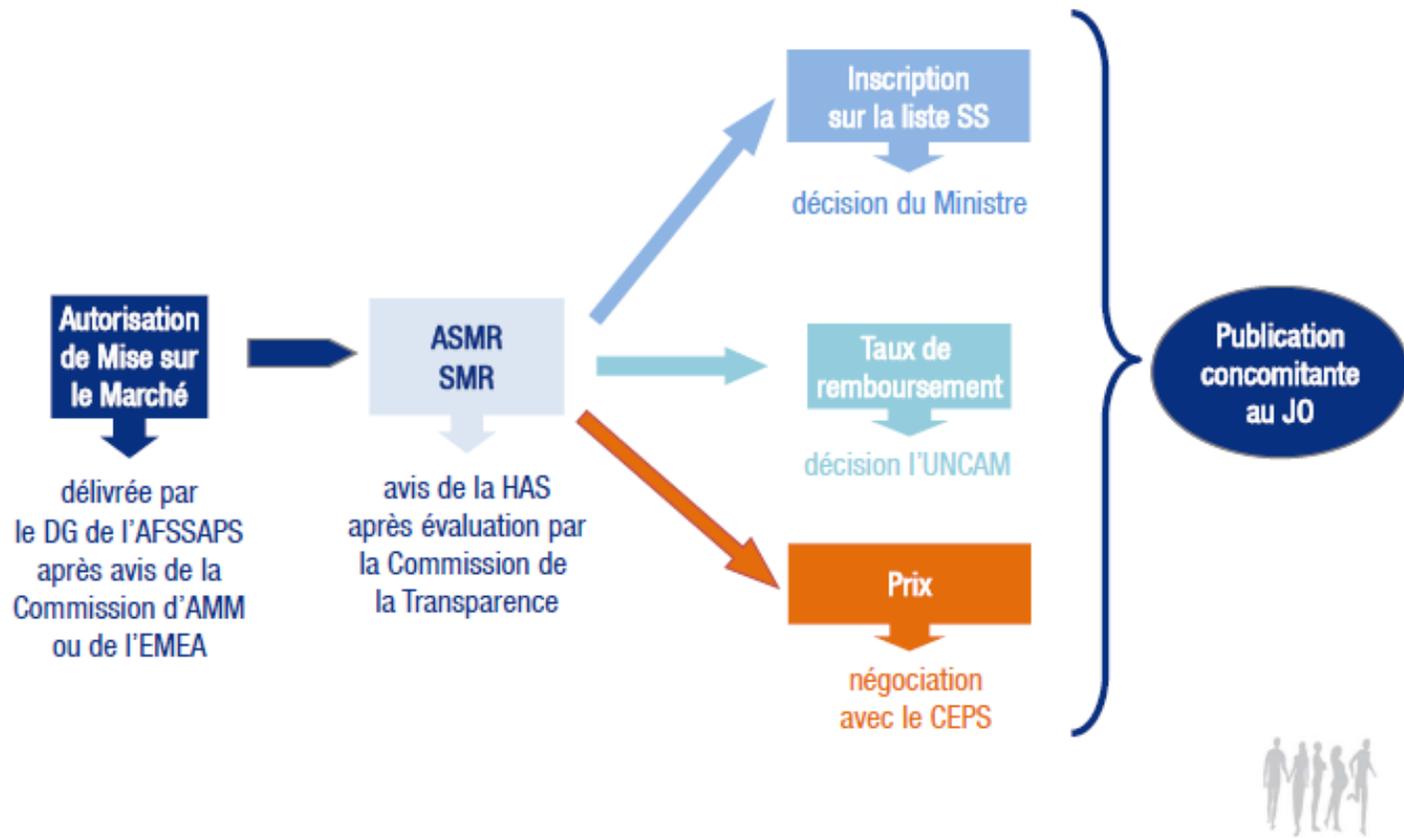
Christian Jamin
Paris

jamin.ch@gmail.com

www.gynecole.com

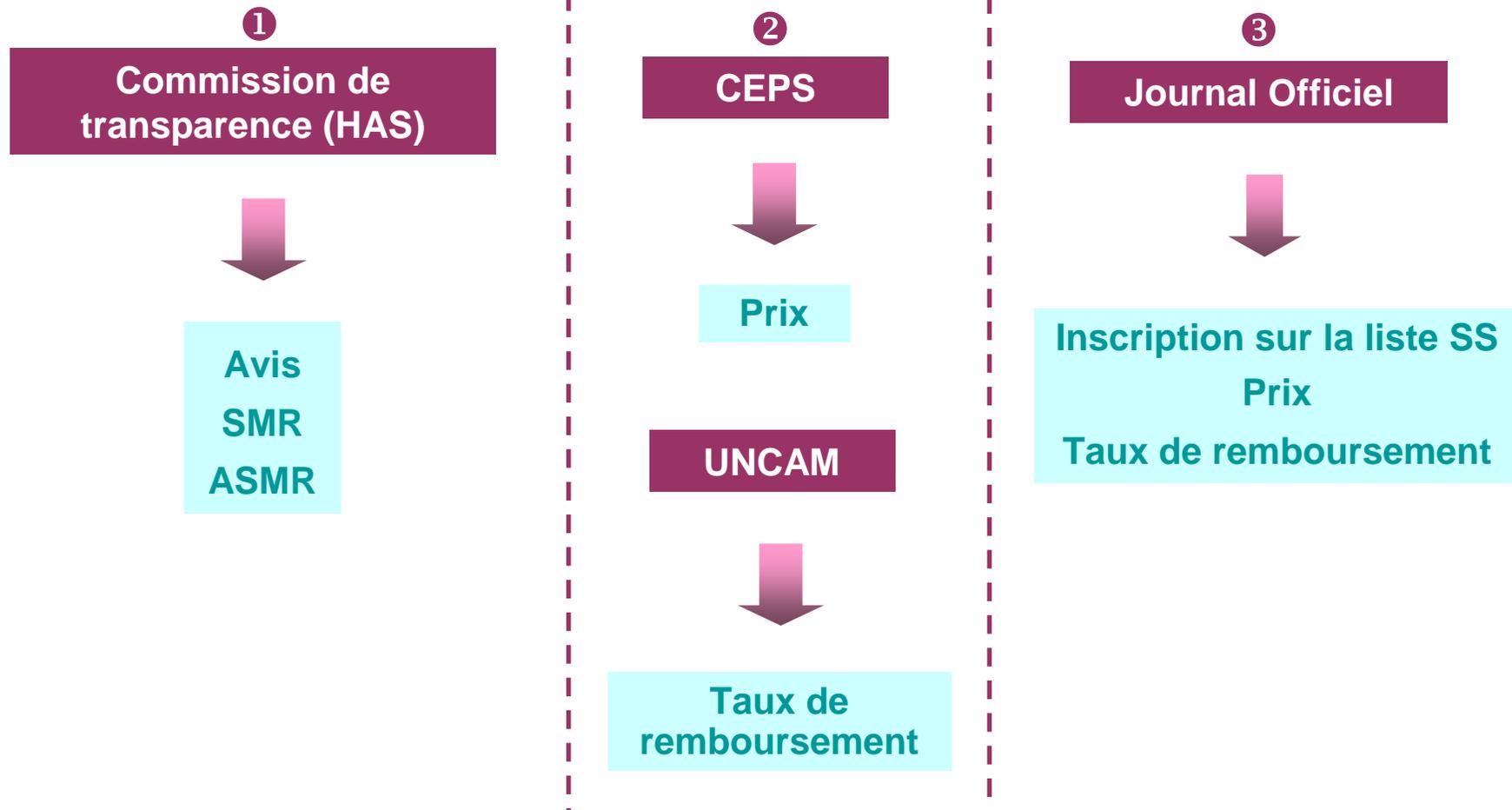
16 octobre 2012

CIRCUIT RÉGLEMENTAIRE DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES EN VILLE



Processus d'inscription au remboursement

180 jours maximum



Service Médical Rendu (SMR)

- Evalué par la **Commission de la Transparence** indication par indication.
- Les **critères d'évaluation** du SMR sont:
 - Efficacité/ effets indésirables
 - Place dans la stratégie thérapeutique (*notamment au regard des autres thérapies disponibles, l'existence d'alternatives*)
 - Gravité de l'affection concernée
 - Caractère préventif, curatif ou symptomatique
 - Intérêt pour la santé publique
- Les **niveaux de SMR** sont:
 -
 - Majeur ou important
 - Modéré
 - Faible
 - Insuffisant pour justifier le remboursement

Amélioration du service médical rendu

(MR)

Évalué par la **Commission de la Transparence**.

La **comparaison du médicament en terme de SMR avec ceux de la classe thérapeutique de référence** donne lieu à l'ASMR.

5 niveaux d'ASMR :

- I **progrès thérapeutique majeur** (*impact majeur sur la morbi-mortalité*)
- II **amélioration importante** en termes d'efficacité thérapeutique et / ou de réduction des effets indésirables
- III **amélioration modérée** en termes d'efficacité thérapeutique et / ou de réduction des effets indésirables
- IV **amélioration mineure** en termes d'efficacité thérapeutique et / ou de réduction des effets indésirables
- V **absence d'amélioration** (*complément de gamme notamment*)

Les contraceptifs hormonaux

- Ont une AMM car elles sont contraceptives
- Certaines ont une AMM dans l'acné légère à modérée en France dans le syndrome prémenstruel la réduction des DUB à l'étranger lorsqu'il y a des études contre placebo
- Les CEP de 2^{ème} G ont un SMR important et sont donc remboursées
- Les CEP de 3^{ème} génération sont passées d'un SMR important à insuffisant du fait du risque présumé de TEV et l'absence de démonstration d'effets supérieurs versus les 2^{èmes} G elles seront donc dé remboursées
- Les CEP par décision de l'ANSM et l'HAS peuvent être en première intention (2G dosées à 20 et 30µg EE) ou en 2^{nde} intention 1G, 2G dosées à 50µg

Les contraceptifs hormonaux

- Les produits n'ayant pas déposé de dossier à l'HAS n'ont pas de notion d'intention certaines des 3G les 4 G les pilules à E
- Ne sont pas remboursés
- les produits n'ayant pas déposé de dossier à l'HAS,
- Les produits ayant un SMR insuffisant d'emblé ou secondairement,
- les produits dont le labo n'a pas accepté la proposition du CEPS car ASMR faible ou prix de comparaison du produit comparateur trop faible
- Il n'y a pas de taux de remboursement différents avec les contraceptifs donc les SMR sont soit important soit faibles
- La notion d'intention n'est pas définie
- La notion d'intention n'est pas opposable il s'agit d'une recommandation de l'HAS et non de ANSM

Les contraceptifs hormonaux

- Pour l'ANSM les 2èmes G recommandées en première intention

Le rapport bénéfices/risques des CO reste positif quelque soit les composition (octobre 2012)

Il faut tenir compte des facteurs de risque

- L'EMEA (HMA) et la FDA demande un simple »renforcement de notices «
- Pour l'HAS il n'y a pas de place pour les 3G en seconde intention??? Octobre 2012 (projet)
- Le directeur de l'HAS (JL Harousseau) a déploré que ce sujet ait été traité par une commission technique « travail médicotechnique froid » 3 octobre 2012
- Notre ministre a demandé à l'HAS et ANSM une réévaluation globale des contraceptions ce qui pourrait signifier une interdiction de toute communication par les laboratoires jusqu'à ce qu'elle soit menée à terme!!!

L'état de l'art: code de déontologie

Article 4 01/01/75

Le médecin doit se tenir au courant des progrès de la science médicale afin d'assurer à son patient les meilleurs soins

Art 32 01/01/75

Librement choisi ou non le médecin ne prendra que des décisions dictées par sa science et sa conscience

Art 34 18/08/2001

Le médecin s'engage à donner au patient des soins...conformes aux données actuelles de la science

L'état de l'Art: code déontologie

Art 36 19/03/94

Le médecin jouit de la liberté diagnostic et thérapeutique

Art 103 01/01/75

L'existence d'une assurance privée ou publique ne doit pas l'amener à déroger aux prescriptions de l'article 36

Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)
- Soit non pertinentes
- Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)
- Soit incomplètes (HAS)
- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)
- Soit en contradiction avec celles de sociétés savantes
- Soit imprécises (intention?)
- Soit discutables ou dictées par des nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un déremboursement)

Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)

- **Soit non pertinentes**

- Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)

- Soit incomplètes (HAS)

- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)

- Soit en contradiction avec celles de sociétés savantes

- Soit imprécises (intention?)

- Soit discutables ou dictées par des nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un déremboursement)

L'exemple du risque de TEV en contraception

Le risque de TEV est le plus fréquent mais n'est pas celui qui est le plus pertinent pour ce qui est de la morbi-mortalité en contraception

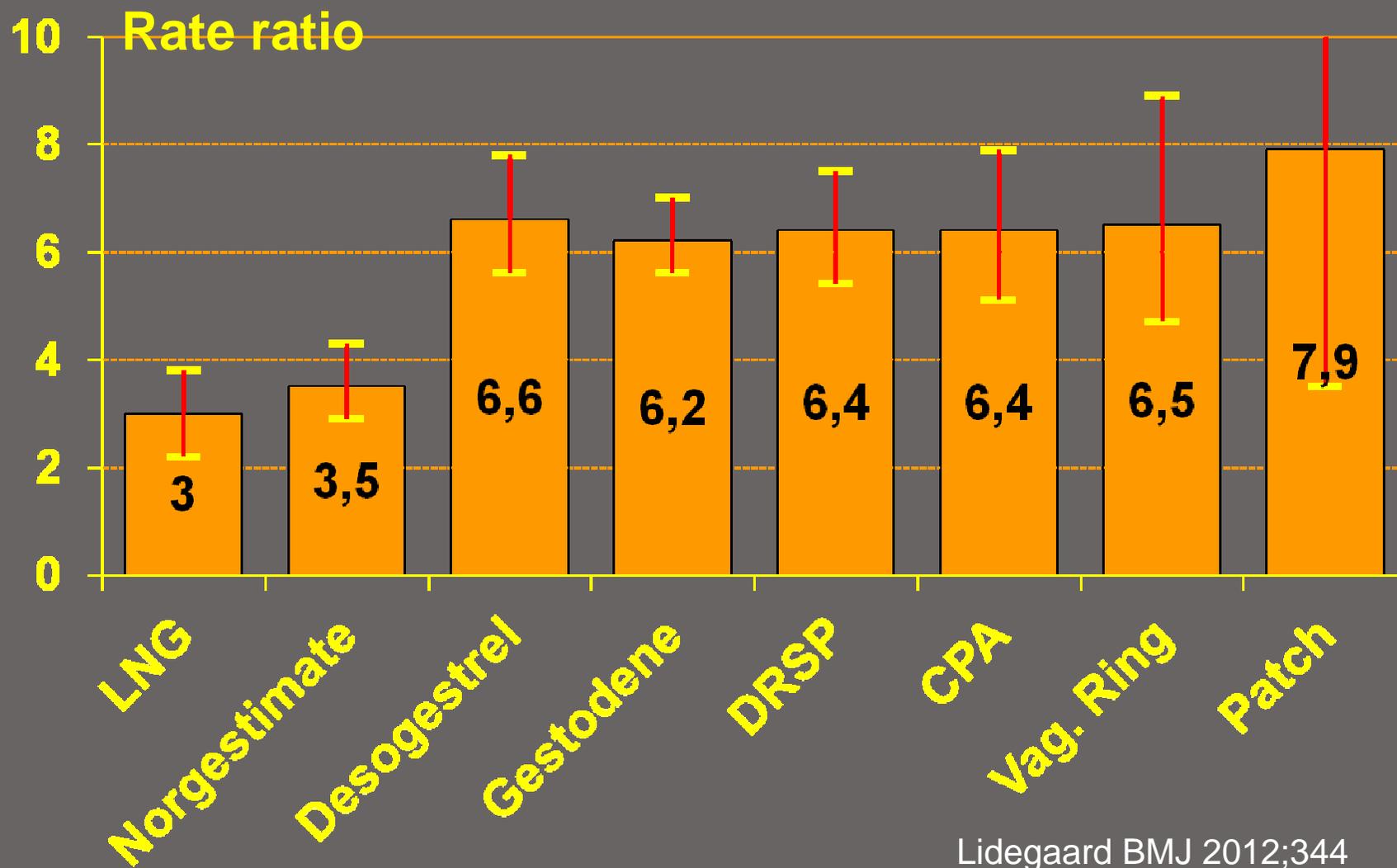
Les risques d'infarctus du myocarde et d'AVC bien que moins nombreux ont une morbi-mortalité plus de 10 fois supérieures

Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)
- Soit non pertinentes
- Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)
- Soit incomplètes (HAS)
- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)
- Soit en contradiction avec celles de sociétés savantes
- Soit imprécises (intention?)
- **Soit discutables ou dictées par de nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un déremboursement)**

RR versus non utilisatrices (événements confirmés uniquement)



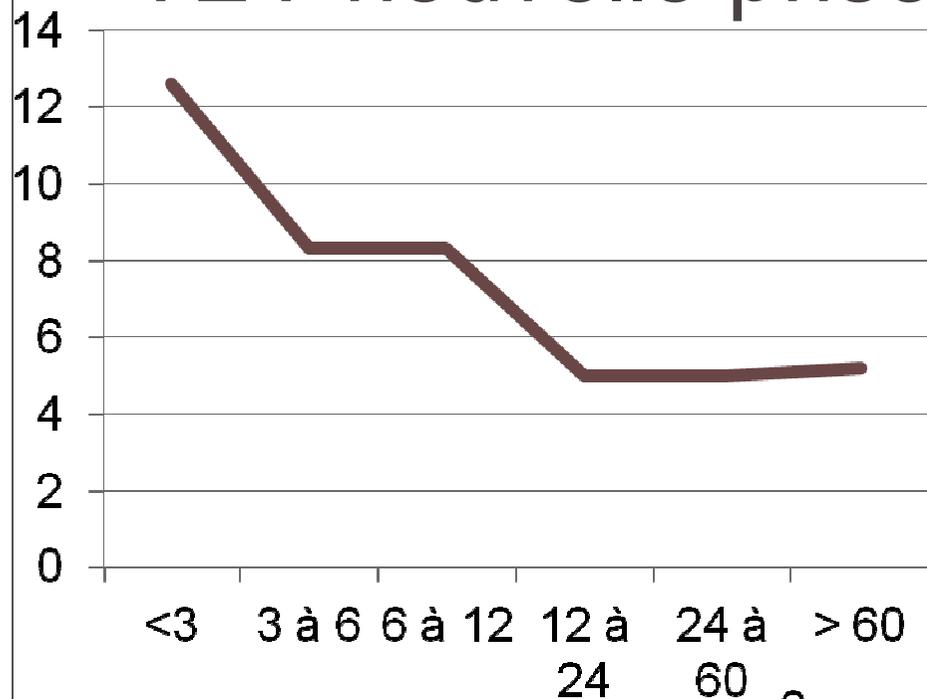
Sélection d'initiation et de poursuite

Situation	Gynécologues prescripteurs exclusifs de C.O de 3ème génération
	en %
■ Tous gynécologues	36
■ Première contraception	45
■ Moins de 20 ans	62*
■ Troubles veineux	98*
■ Passé de TVE	-
■ Histoire familiale troubles veineux	73*
■ Histoire familiale de TVE	90*
■ Maladie inflammatoire	67*
■ Anesthésie	63*
■ Port d'un plâtre	83*

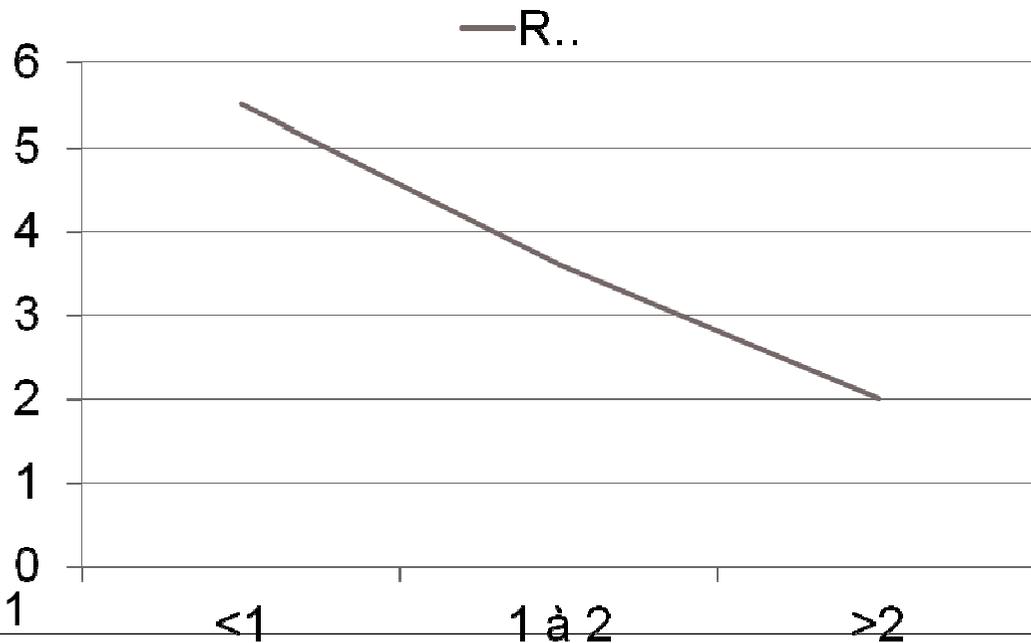
* Statistiquement différent du groupe de référence

Jamin Hum Reprod1996

TEV nouvelle prise ou reprise

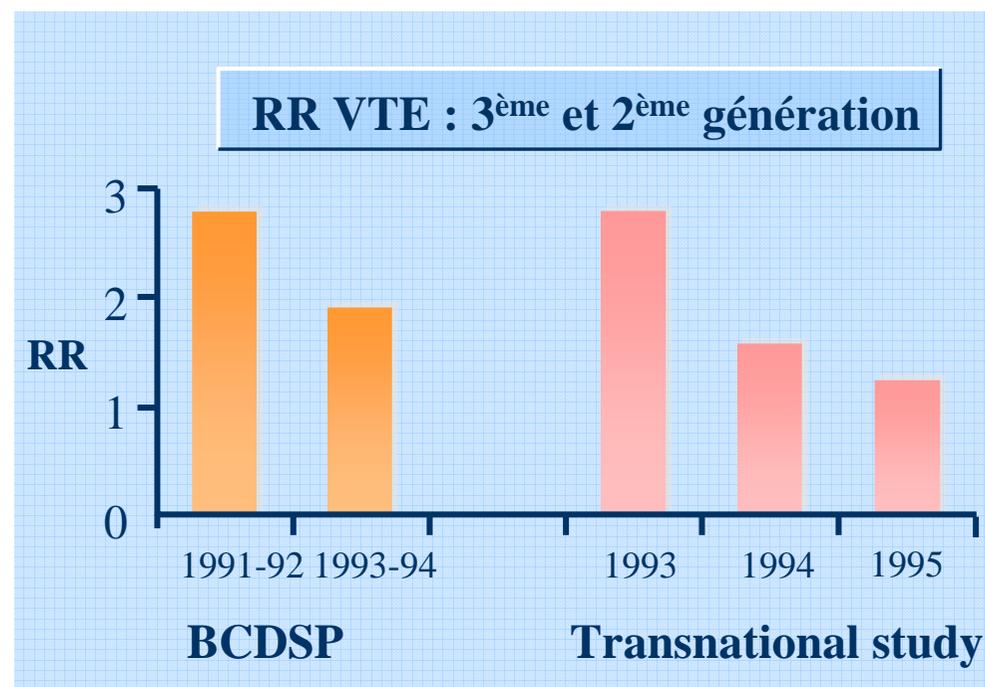
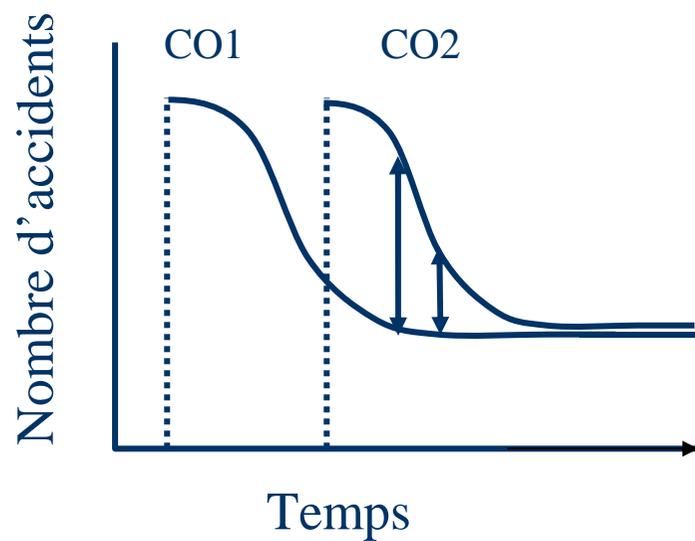


Van Hylckama BMJ2009

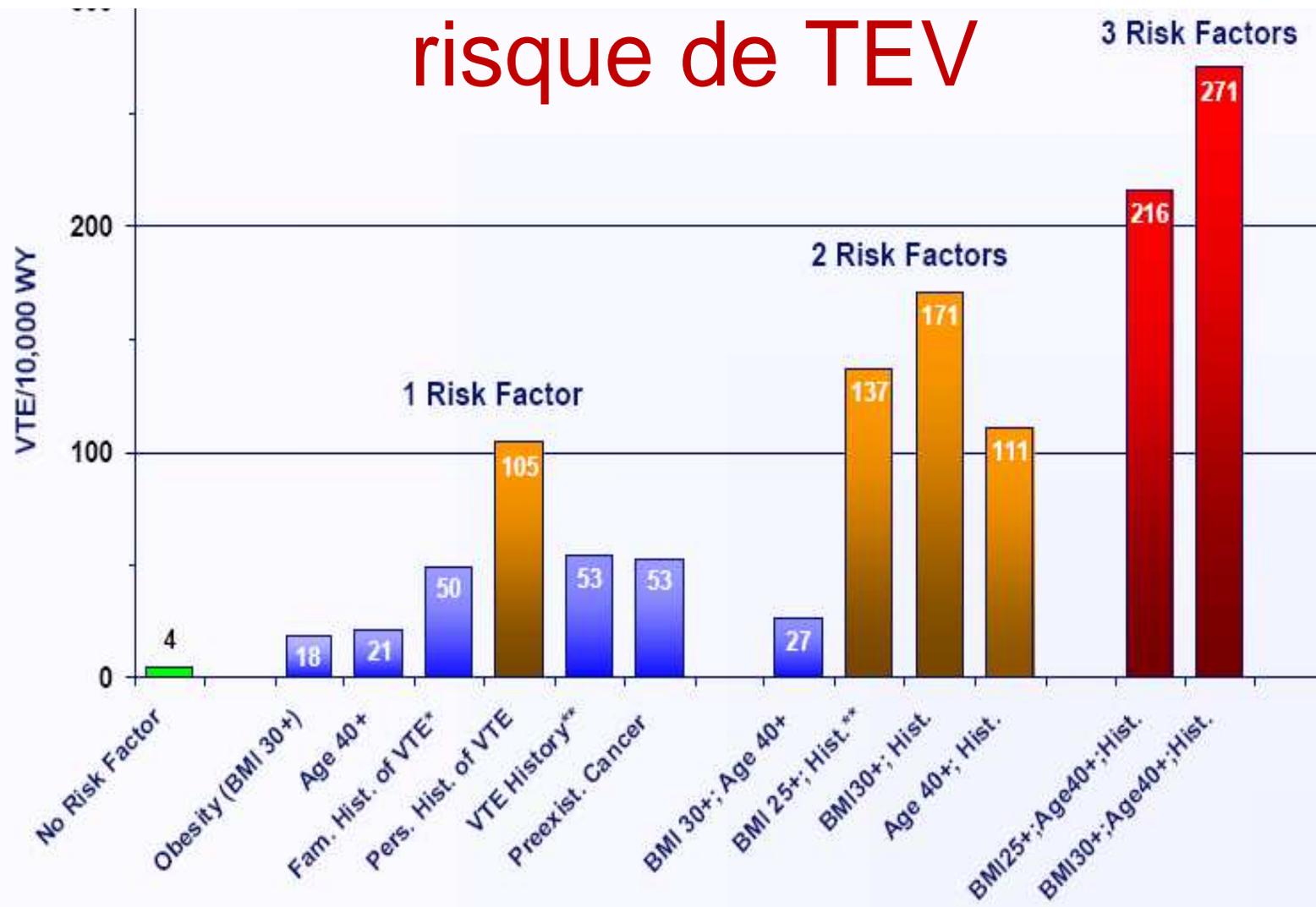


Suissa Hum Reprod 2000;15:817-21

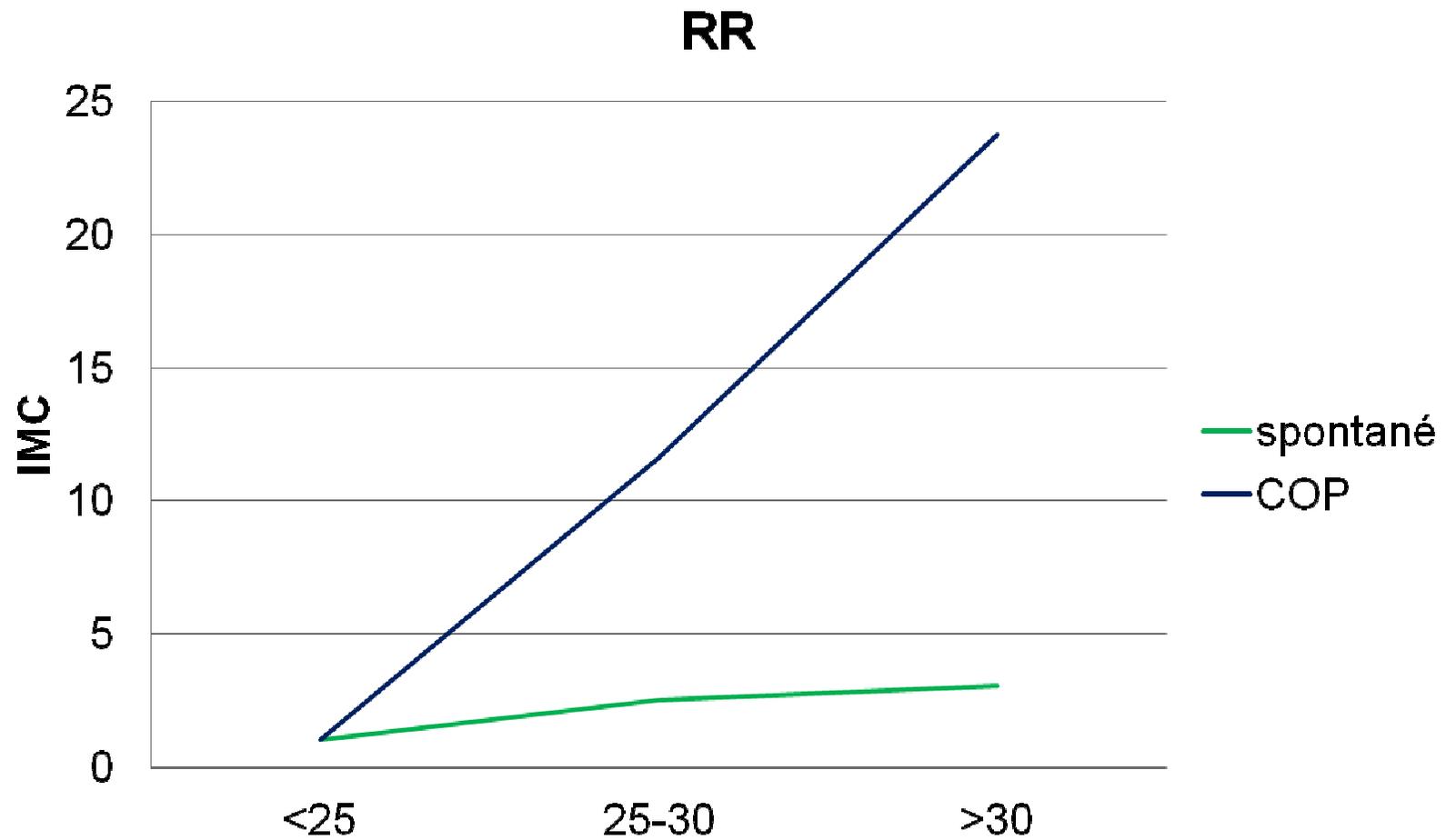
Durée d'utilisation



Impact des facteurs de risque et de leurs association sous COP sur le risque de TEV



Risque de TEV et IMC



- Même âge
- Même poids
- Même antécédents personnels ou familiaux
- Même durée d'utilisation
- Même nombre de débutant ou de reprise
- Mêmes procédures de diagnostic
- **Aucune étude épidémiologique ne répond à ces critères**
- Mais resteront les facteurs anatomiques et anomalies de la coagulation acquises ou génétiques **Randomisation**
- ...
- **500 000 femmes par groupe!**

Dans l'étude de Lidegaard si l'on ne tient compte que des nouvelles utilisatrices après 2001 le risque relatif 4G versus 2G passe de 2,1 à 1

EMA report cité par Shapiro J Fam Plann Health Care 2010:36:33-8

L'étude prospective européenne EURAS qui n'intéresse que des nouvelles prescriptions trouve un RR à 1 mais peu de cas et étude labo

Dinger

Dans l'étude de la FDA si ne tient compte que des nouvelles utilisatrices le RR pour l'anneau passe de 1,56 à 1,09 (0,55-2,16)

FDA Study 2011 ESC 2012

Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)
- Soit non pertinentes
- Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)
- Soit incomplètes (HAS)
- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)
- **Soit contradictoires**
- Soit imprécises (intention?)
- Soit discutables ou dictées par des nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un remboursement)

Les contraceptifs hormonaux

- Pour l'ANSM les 2èmes G recommandées en première intention

Le rapport bénéfices/risques des CO reste positif quelque soit les composition

Il faut tenir compte des facteurs de risque

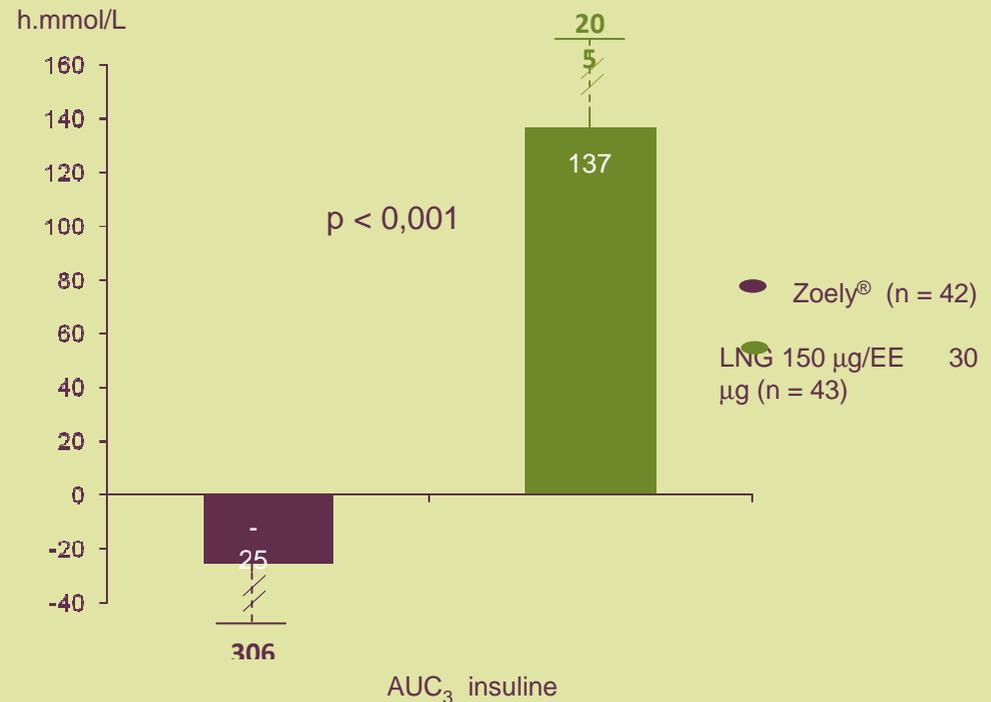
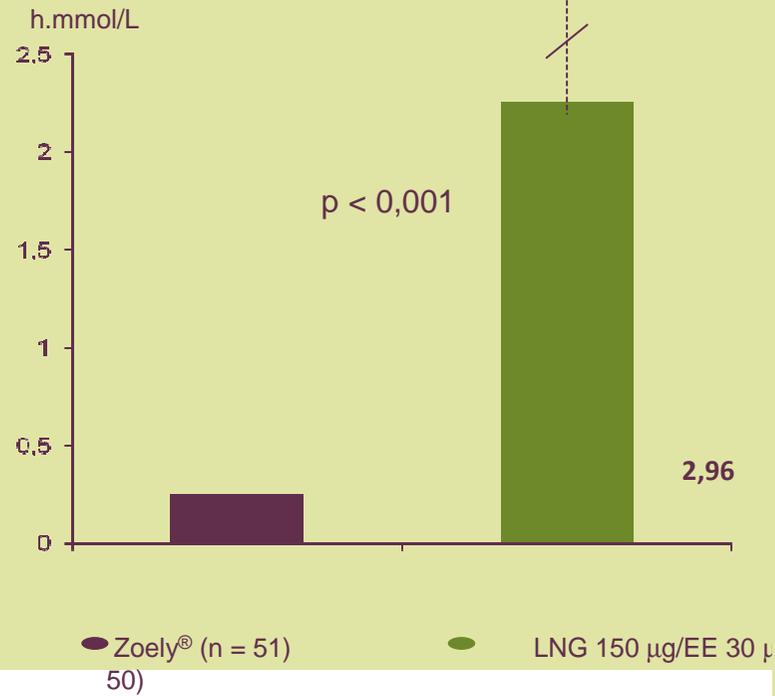
- L'EMA (HMA) et la FDA demande un simple » renforcement de notices
- Pour l'HAS il n'y a pas de place pour les 3G en seconde intention??? Septembre 2012 projet
- Le directeur de l'HAS (JL Harousseau) a déploré que ce sujet ait été traité par une commission technique
- Notre ministre a demandé à l'HAS une ré évaluation globale des contraception ce qui peut signifier une interdiction de toute communication par les laboratoires jusqu'à ce qu'elle soit menée à terme

Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)
- Soit non pertinentes
- **Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)**
- Soit incomplètes (HAS)
- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)
- Soit contradictoires
- Soit imprécises (intention?)
- Soit discutables ou dictées par des nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un remboursement)

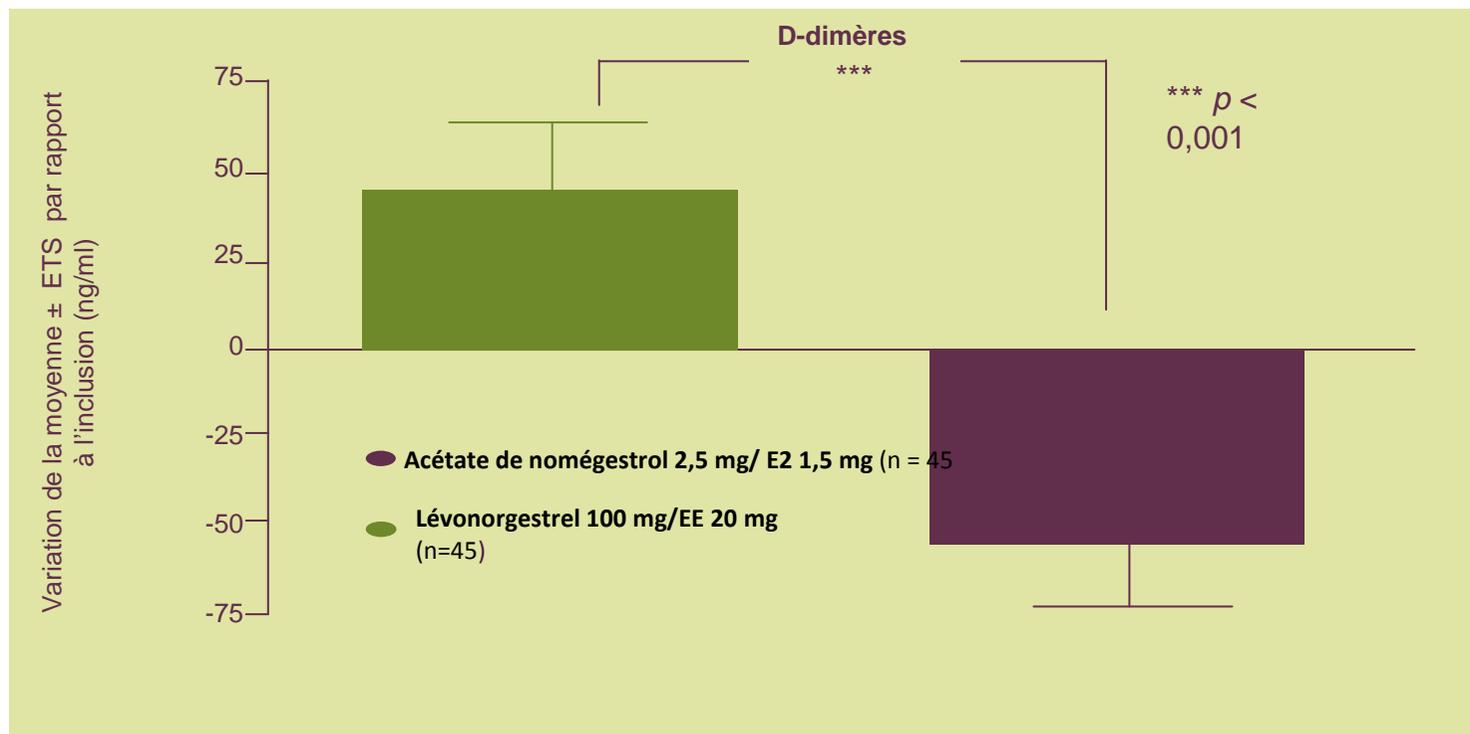
Glucides : HGPO – 3 heures 1/2



Facteur de la fibrinolyse : D-dimères

- Augmentation des variations des taux de D-dimères seulement avec lévonorgestrel/EE et non avec acétate de nomégestrol/E2 (différence statiquement significative ; $p < 0,001$).

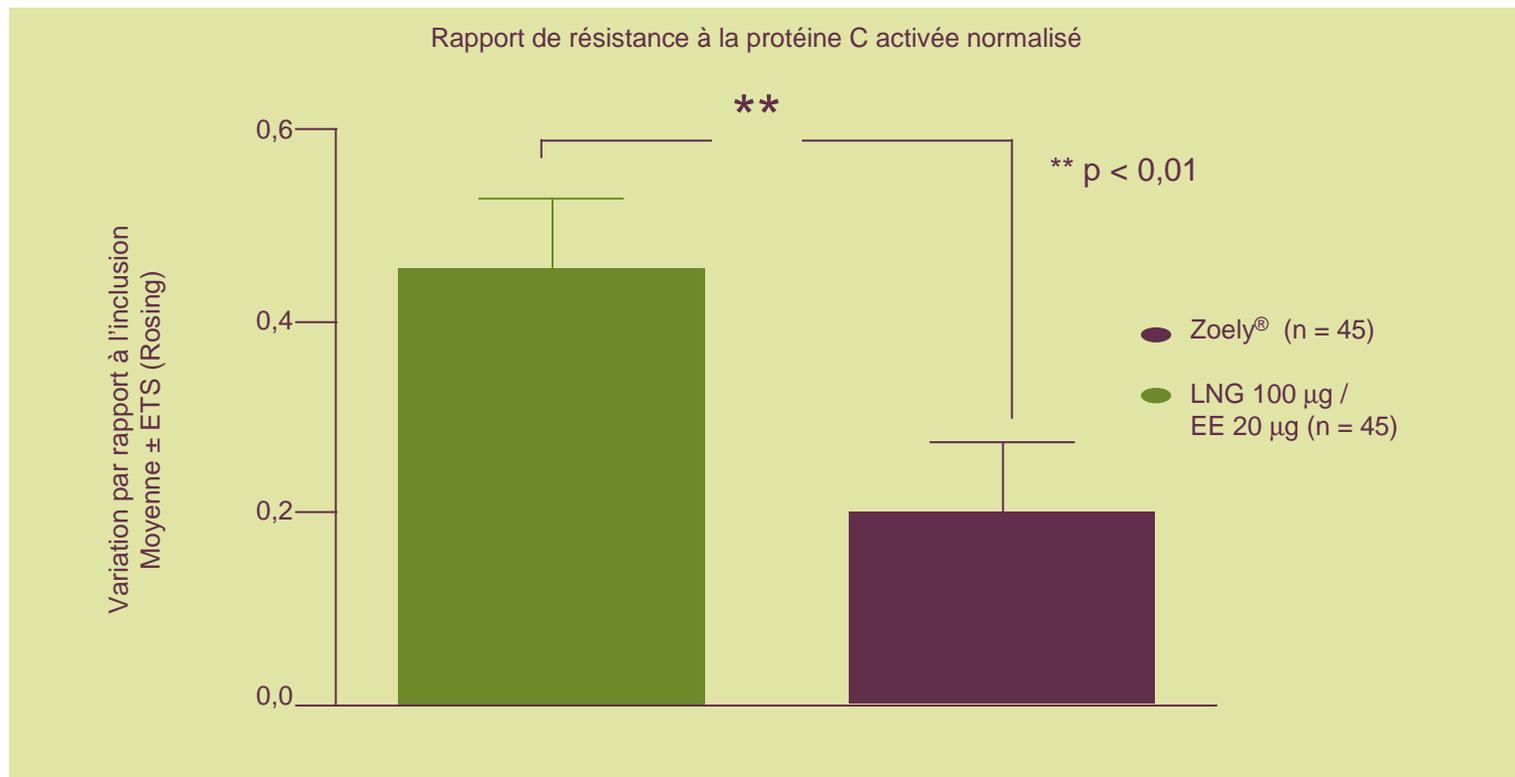
Variations entre l'inclusion (Jour 2, Cycle 1) et la fin du traitement (Jour 19, Cycle 3)



RPCA

- Augmentation significativement plus faible des niveaux de raPCA avec Zoely® :

Variations entre l'inclusion (Jour 2, Cycle 1) et la fin du traitement (Jour 19, Cycle 3)



Etat de l'art

Les recommandations des autorités de santé peuvent

- soit inexistantes (pas de recommandations globales en contraception)
- Soit non pertinentes
- Soit obsolètes (nouvelles contraceptions)
- Soit incomplètes (HAS)
- Soit erronées (classification de l'AFSSAPS)
- Soit en contradiction avec celles de sociétés savantes
- **Soit imprécises (intention?)**
- Soit discutables ou dictées par des nécessités financières (remboursement) ou administratives (SMR insuffisant pour justifier un remboursement)

Choix de la contraception et première intention

- Première intention : première proposition devant venir à l'esprit du médecin lors de sa prescription
- Seconde intention après échec de la première intention ou après analyse d'une situation clinique pertinente
- L'existence de tout facteur de risque (antécédents familiaux au premier degré, poids, âge...) ne permet plus de déroger à la règle de la première intention

Classification AFSSAPS

- Suivant la date de mise sur le marché français
- Différente en Europe! Illégale
- Les pilules à E₂ sont en 4^{ème} génération
- Aucun intérêt physiologique

Classification HAS

- Première ou seconde intention
- Ne concerne que les produits ayant déposé un dossier à l'HAS remboursés ou non
- Ne comprend pas les pilules E₂

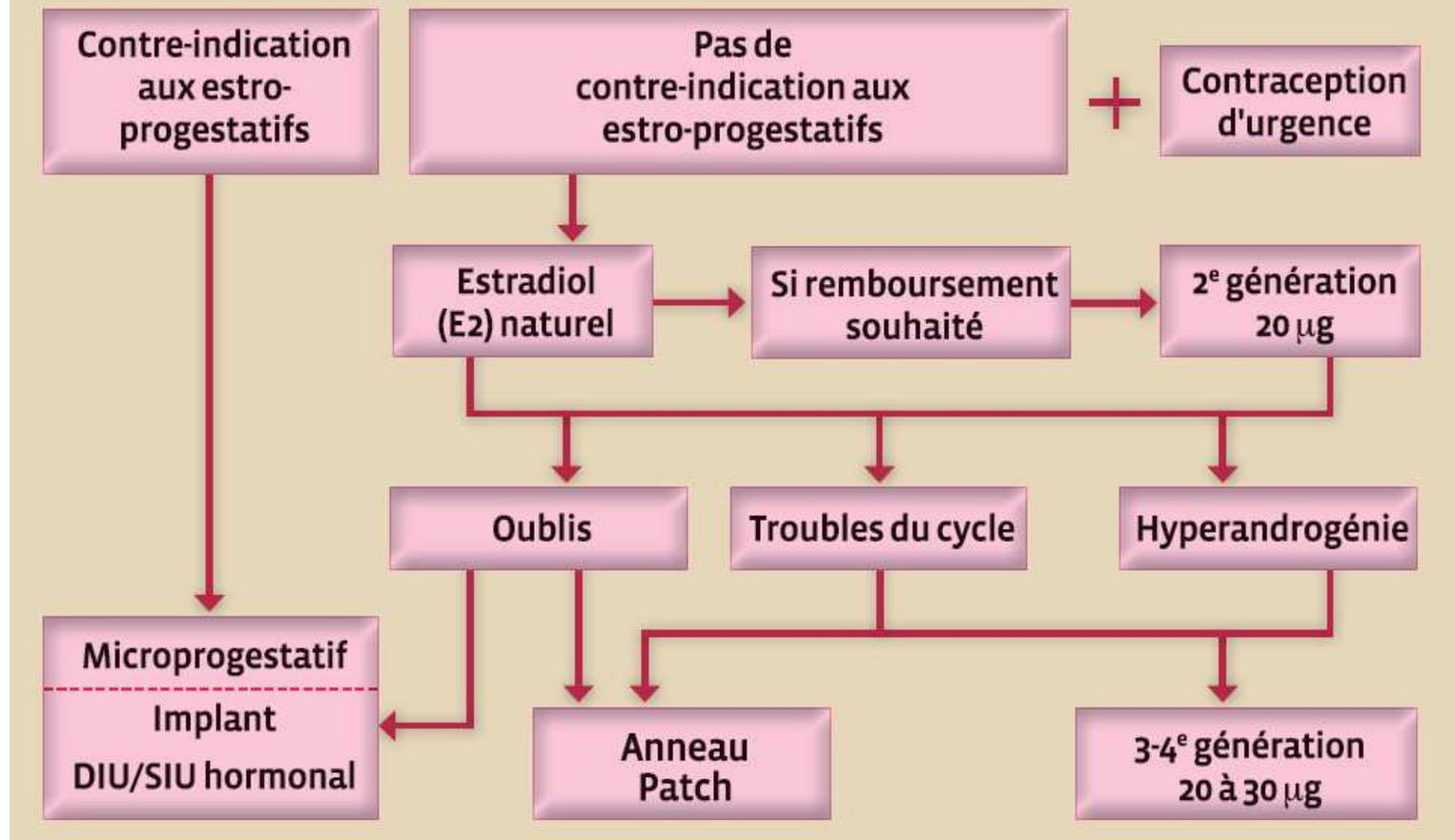
POP	CEP E ²	CEP EE ²		
Microval		1ère génération	30	
		<i>Triella</i>		
		2 ^{ème} génération	50	
Cerazette Nexplanon	Qlaira		30	Stédiril, Evra
			30	Minidril, Cilest
		<i>Trinordiol</i>		
		30	Varnoline, Moneva	
			<i>Phaeva</i>	
		20	Mercilon, Méliane	
Dépoprovéra	Zoély	4 ^{ème} génération	30	(Diane), Bélara, Jasmine
			20	Jasminelle, Yaz

Conclusions

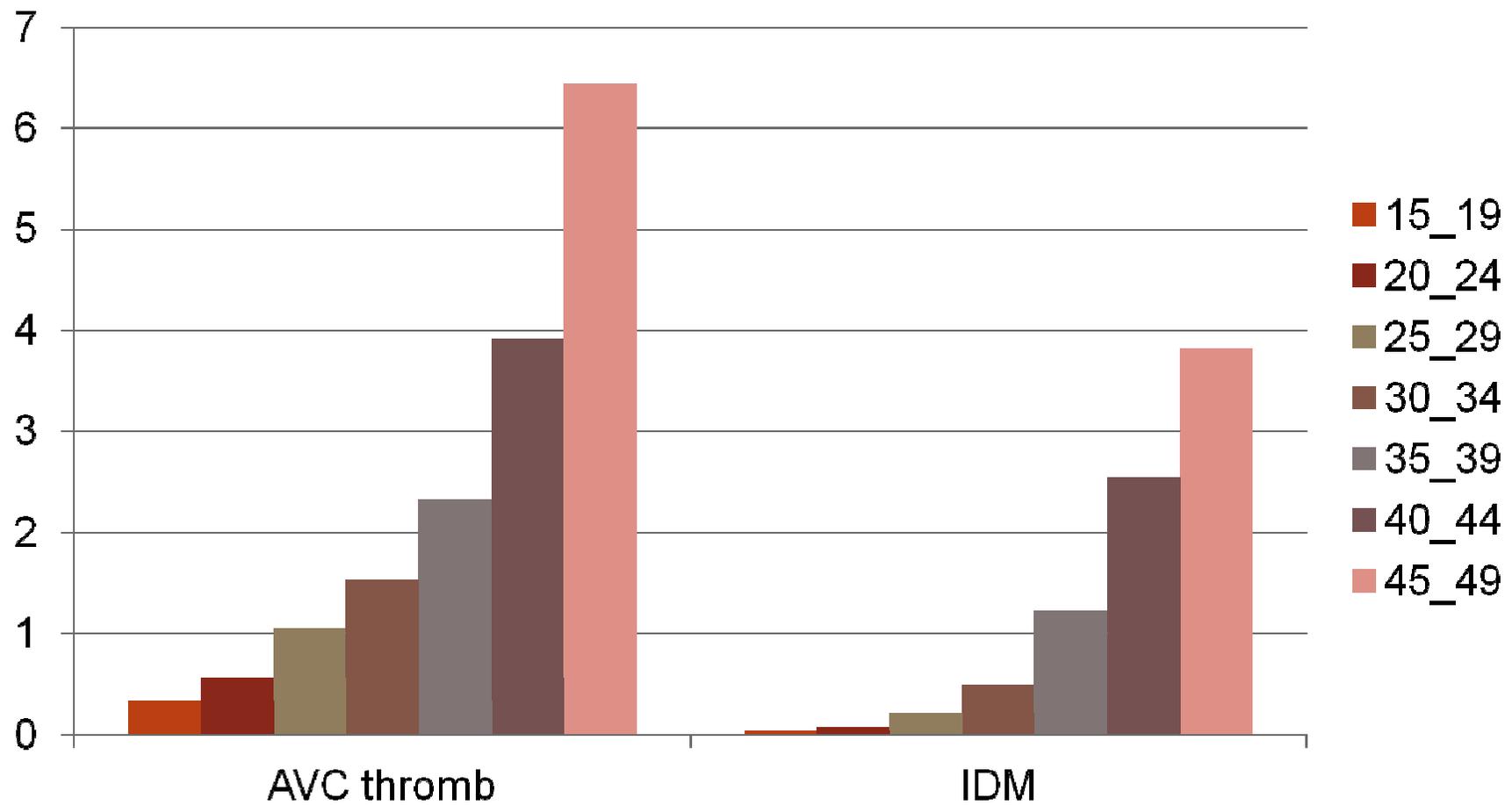
- Les recommandations ne sont valables qu'un instant T obsolètes « par essence »
- Ce ne sont pas des obligations
- Suivant le code de déontologie l'état de l'art prime
- Dans le domaine de la contraception nous ne disposons pas de recommandations utilisables globales et à jour
- Incohérence des recommandations émanant des autorités de santé

Le choix de la contraception

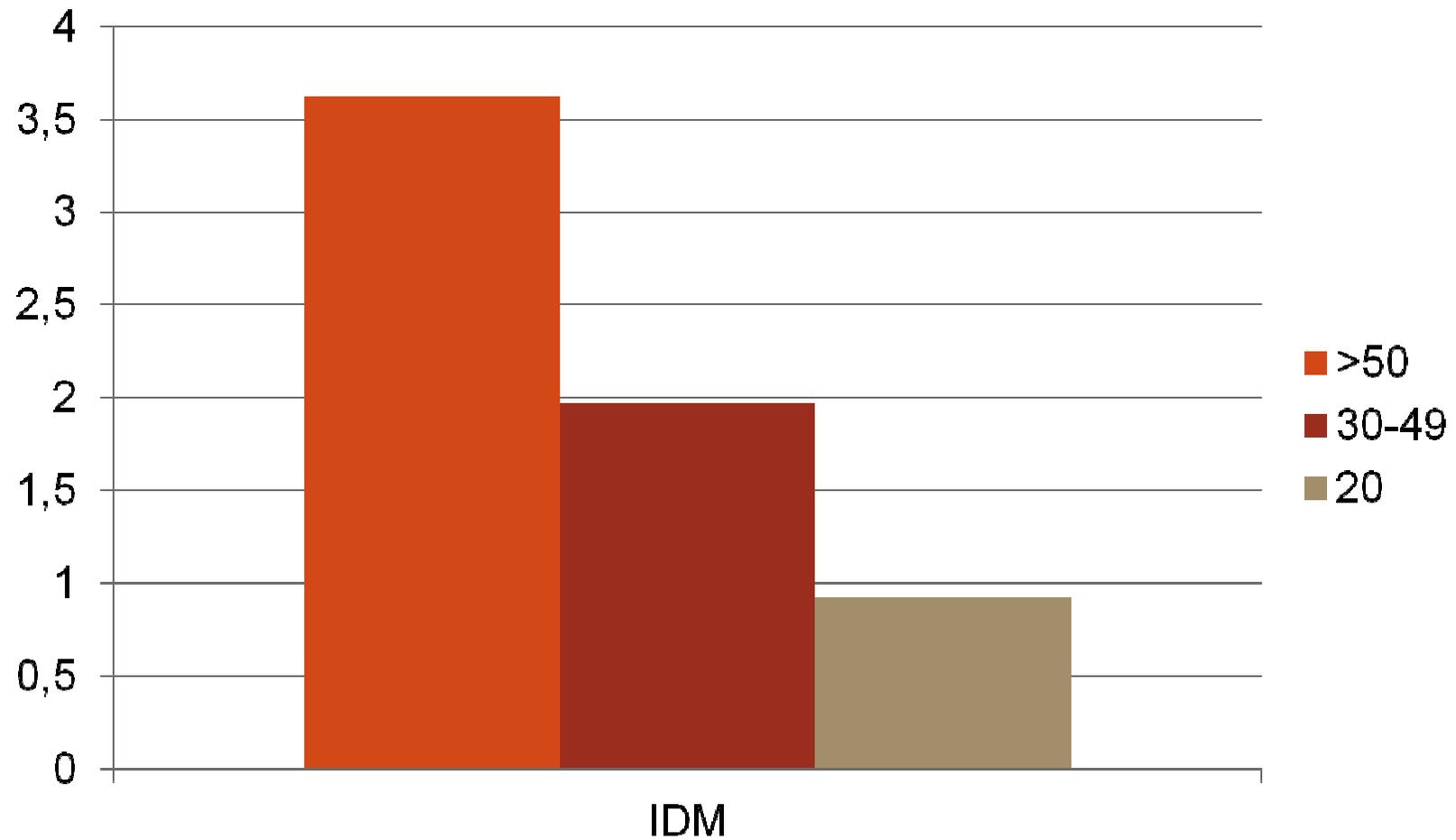
D'après le Dr Christian Jamin, gynécologue-endocrinologue à Paris



Incidence /10 000 (hors grossesse)

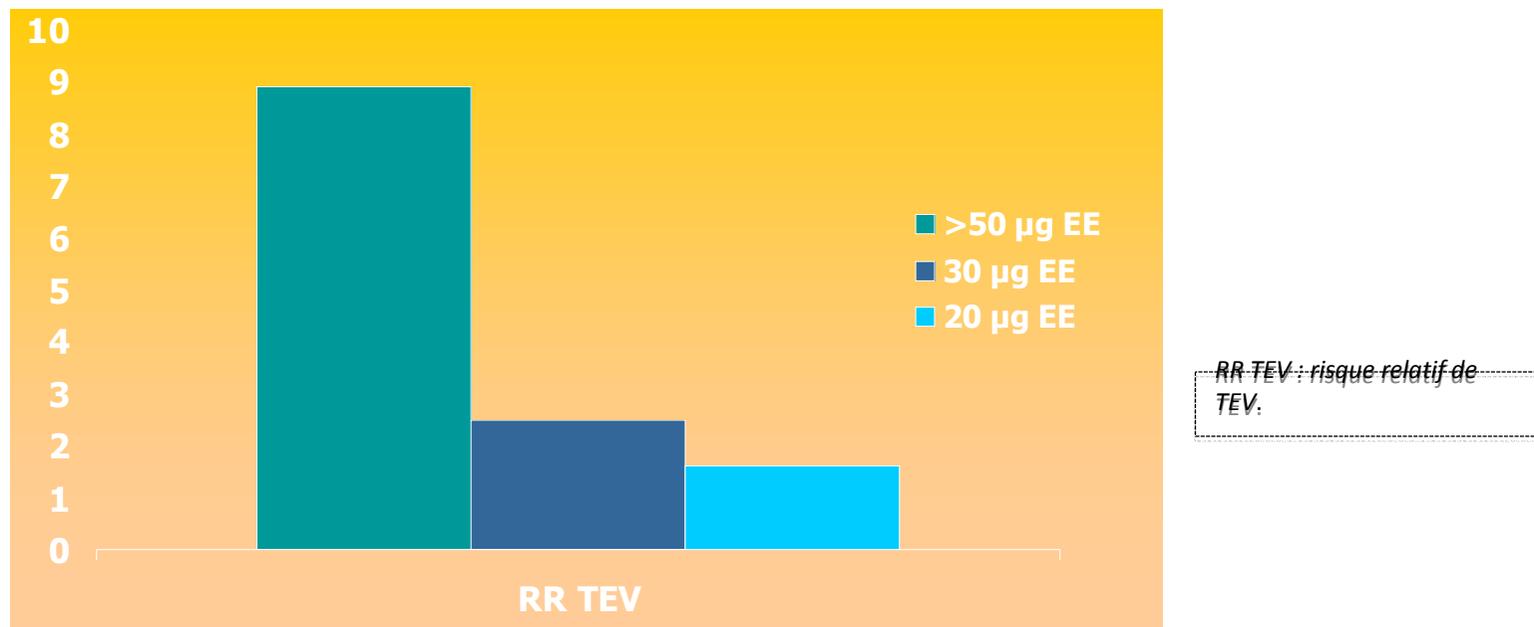


RR d'IdM suivant la dose

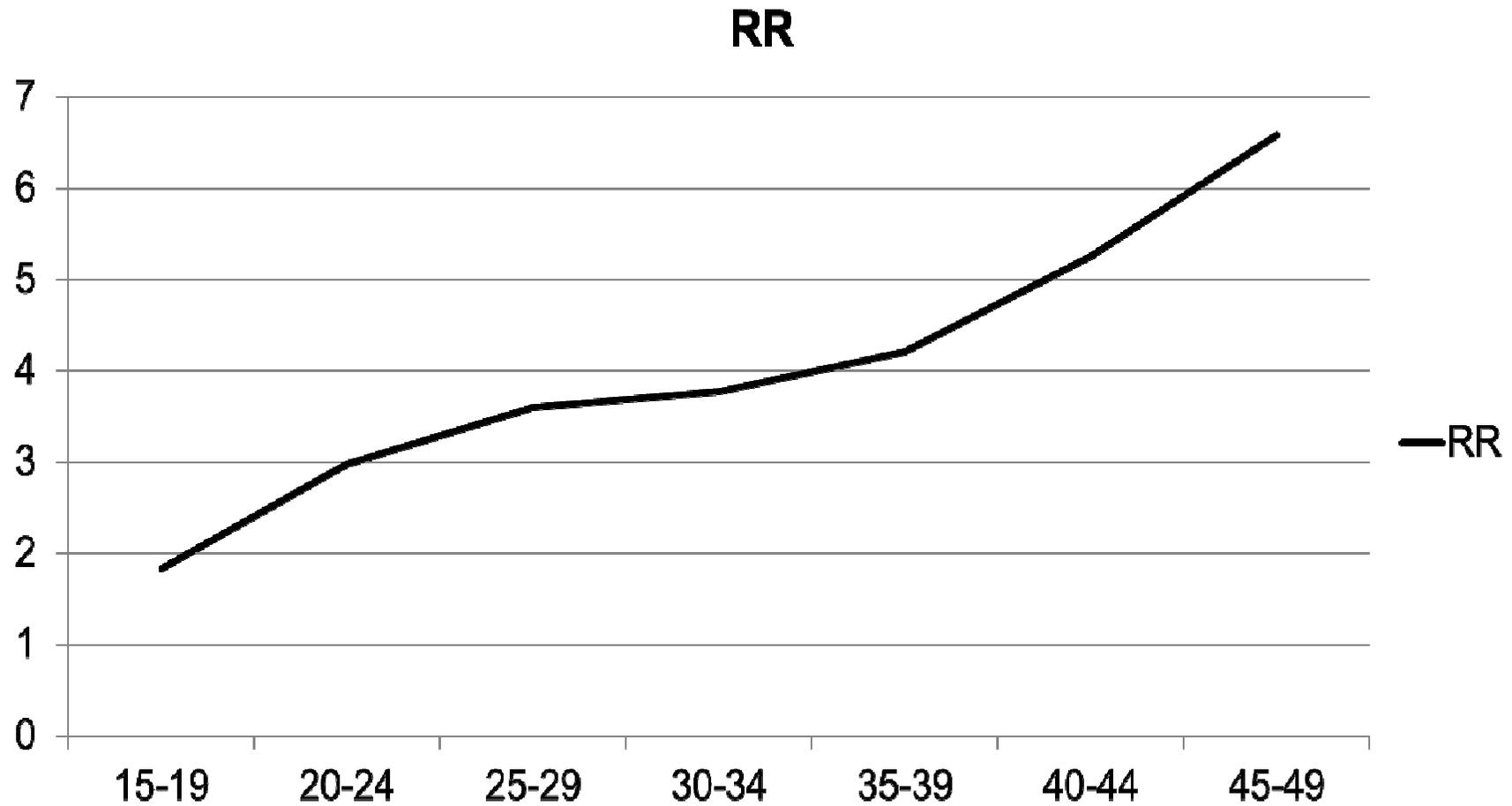


Risque relatif de TEV suivant la dose d'éthinyl-estradiol

- Étude transnationale ayant évalué le risque de TEV associé à la prise de COC.
- Après ajustement pour la durée totale d'utilisation, le **risque de développer une TEV serait plus important avec des doses élevées d'EE.**



Age et risque de TEV sous CEP



- Les 5 facteurs génétiques les plus importants de TEV ne représentent que 30% du risque familial
- Le risque familial au premier degré donne un RR de 2,45
- 50% des TEV surviennent sans facteur de risque familial
- La grande majorité des facteurs de risque génétiques ne sont pas mesurables
- Le screening des anomalies biologiques prédictives de TEV par les antécédents familiaux positifs ne fait pas mieux que « pile ou face »

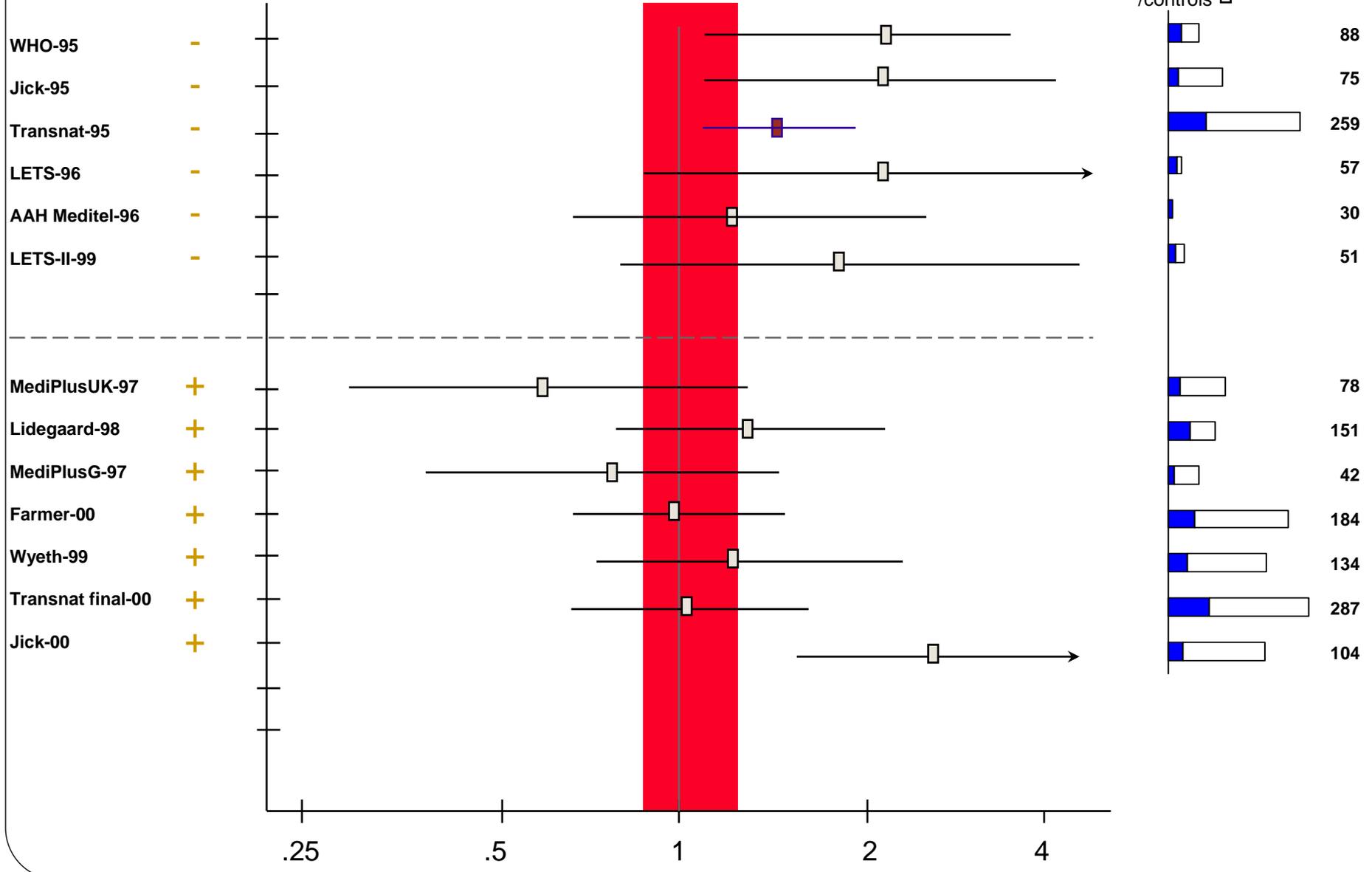
Grimes Obstet Gynecol 2012;120:889-95

RR de TEV suivant le progestatif, la dose d'EE avec ajustement sur la durée

EE µg	Neta	LNG	NGM	DSG	GST	DRSP	CPA
50	1.4 (1.0-2.1)	1.2 (0.9-1.7)	NA	NA	NA	NA	NA
30-40	1.0 (0.7-1.)	1.2 (1.0-1.5)	1.8 (1.5-2.2)	1.9 (1.6-2.2)		1.64 (1.3-2.1)	1.9 (1.5-2.4)
20	NA	NA	NA	1.5 (1.3-1.8)		1.5 (1.2-1.9)	NA
POP (0 µg EE)	NA	0.3 (0.2-0.5)	NA	0.5 (0.2-1.7)		NA	NA
DIU au LNG		0.4 (0.3-0.6)					

RR des nouvelles études sont totalement superposables à ceux de Remmen (

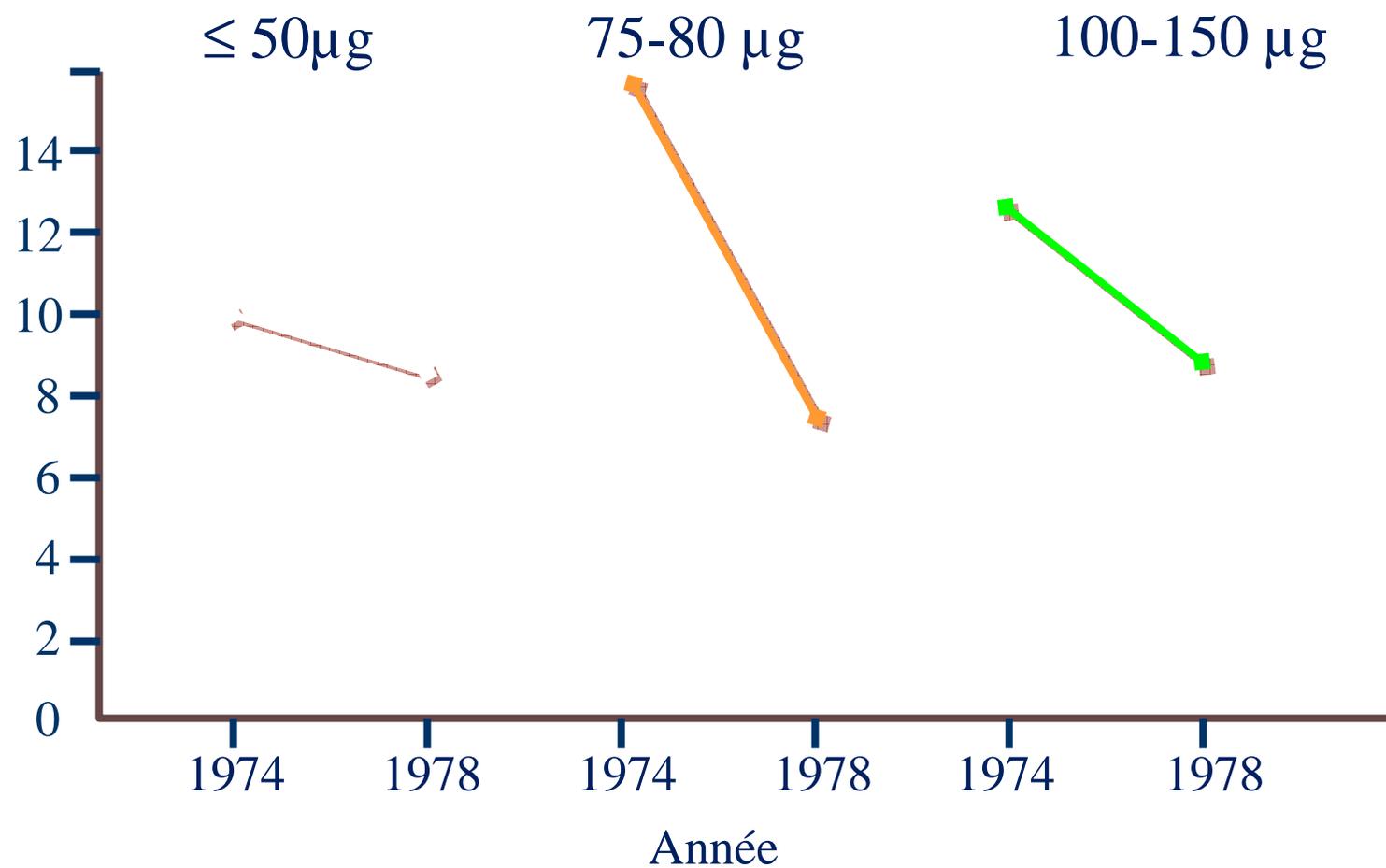
Adjustment for duration of use/
Matching by exact year of birth



Diagnostics établis dans l'étude de Lidegaard

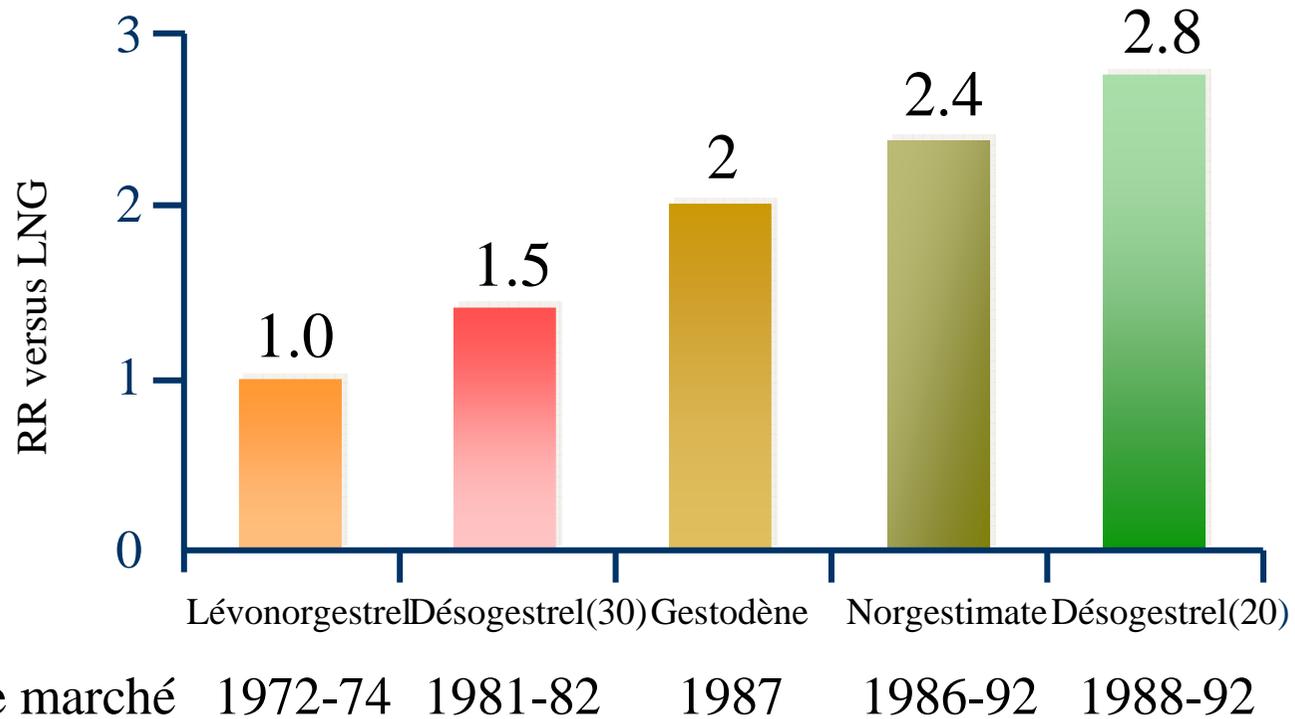
- 31% de diagnostics établis en salle d'urgence
- 71% chez les femmes hospitalisées
- Si un produit est connu pour être susceptible de donner des TEV les diagnostics sont plus souvent confirmés

Ancienneté de mise sur le marché

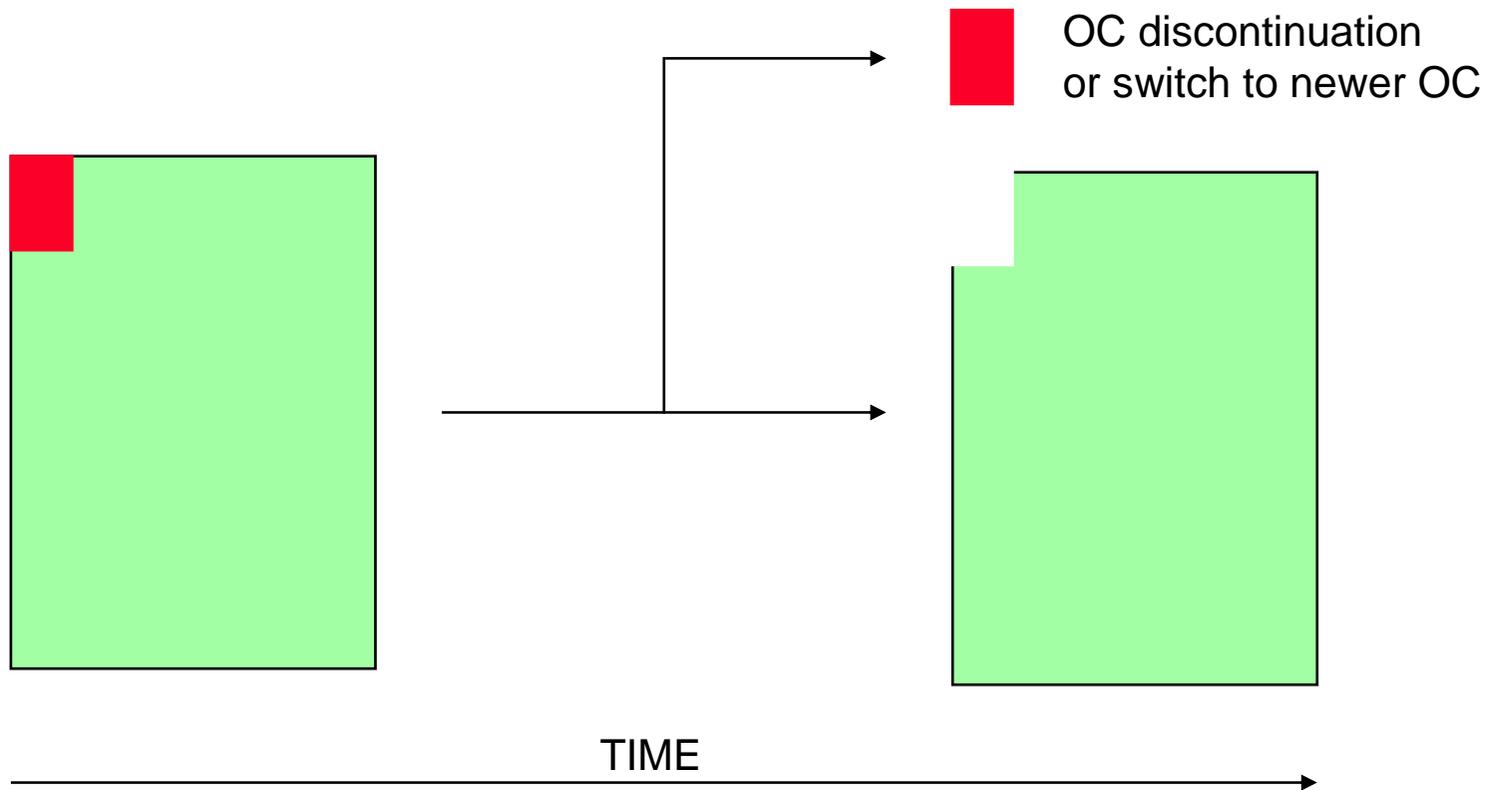


RR de TEV suivant la date de première mise sur le marché

Femmes de 25-44 ans



Effet bonne santé



■ : women *without* risk factors for CVD

■ : women *with* risk factors for CVD

Principaux facteurs de risque de TEV hors prise de COP

Antécédent de TVP perso
16-35

Familial

2,5

Chirurgie 6-22

Cancer 6

GS et post-partum
16

Immobilisation 13
(alitement, attelle, plâtre...)

THS par VO et autres 3-4
traitements hormonaux

(tamoxifène, raloxifène...)

Pilule estroprogestative 2

Obésité 2-
4

age

Long voyage (avion>5h)
2-10

Varices ?

• Anomalies congénitales

Déficit en antithrombine 5-6,
10-40

Déficit en protéine C S 5-10,
léthal

Mutation FV Leiden (RPCa) 5-10
>100

Mutation 20210G/A FII 3-5

Augmentation facteur VIII 5

Dysfibrinogénémies

Taille de la veine iliaque gauche 4

•

Syndrome des antiphospholipides
5

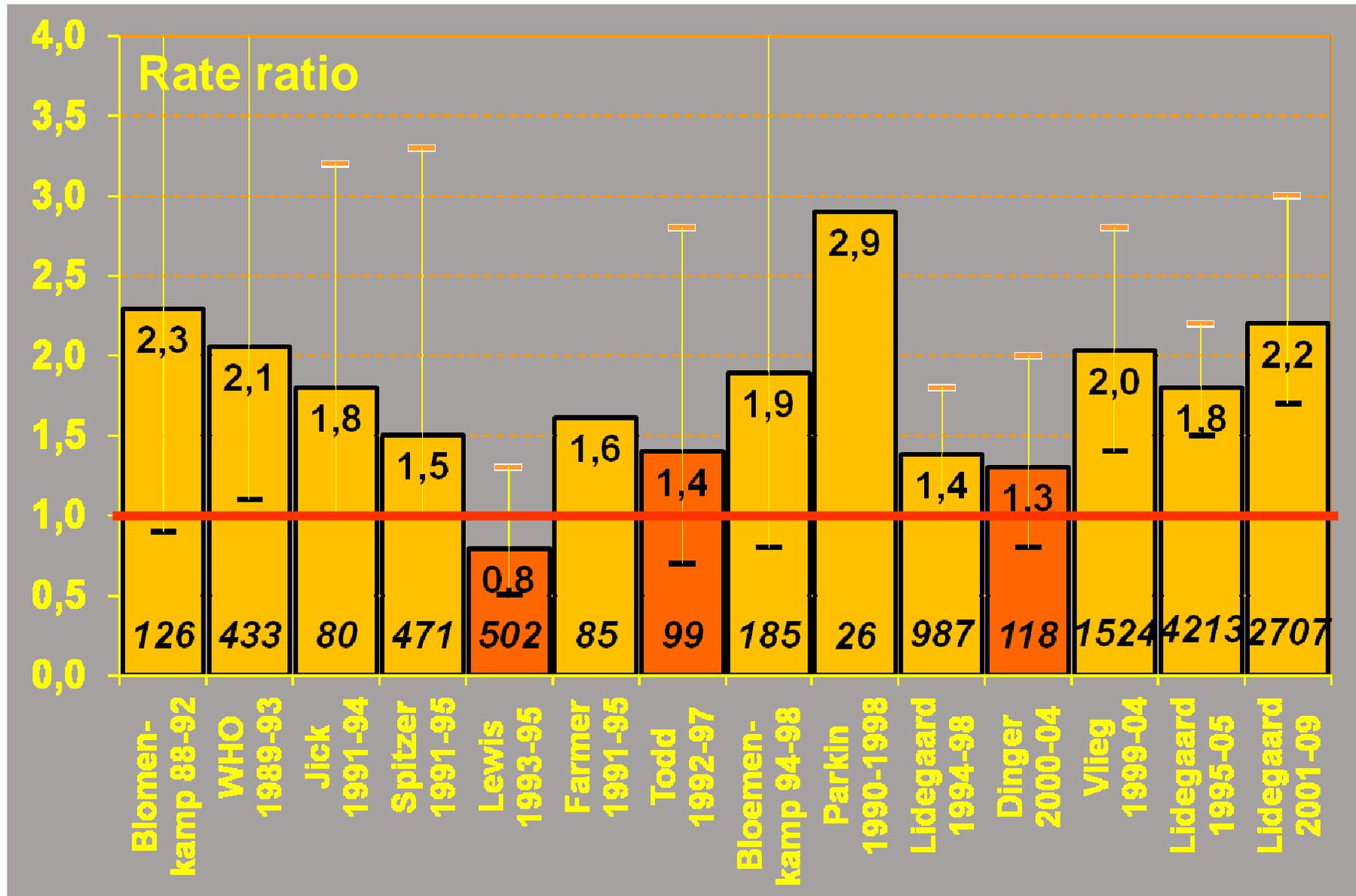
Résistance acquise PC activée

TEV et drospirenone

	VT	IR	RR	
Dinger ⁰⁷	118	9.1	1.0 (0.6-1.8)	4th/2nd
Vlieg ⁰⁹	1,524	na	1.7 (0.7-3.9)	4th/2nd
Lidegaard ⁰⁹	4.213	7.8	1.6 (1.3-2.1)	4th/2nd
Dinger ¹⁰	680	na	1.0 (0.5-1.8)	4th/2nd
Parkin ¹¹	61	2.3	2.7 (1.5-4-7)	4th/2nd
Jick ¹¹	186	3.1	2.8 (2.1-3.8)	4th/2nd
Lidegaard ¹¹	4,246	9.3	2.1 (1.6-2.8)	4th/2nd
FDA Kaiser ¹¹	625	7.6	1.5 (1.2-1.9)	4th/2nd
Gronich ¹¹	518	8.6	1.7 (1.0-2.7)	4th/2nd

IR = incidence pour 10,000 années femmes

3rd versus 2nd generation COC



Incidence des TEV en per et post partum

