



Position de l'ANCIC sur l'acétate d'ulipristal commercialisé en France sous le nom d'EllaOne®

L'acétate d'Ulipristal¹ a été développé comme une des centaines de substances se liant aux récepteurs de la progestérone. Se liant avec une forte affinité, il agit comme modulateur synthétique des récepteurs de la progestérone.

Son intérêt comme contraceptif d'urgence a été testé in vivo chez la rate et chez la femme, le mécanisme d'action primaire pouvant être une inhibition ou un retard de la rupture folliculaire (et donc de l'ovulation) mais des modifications de l'endomètre pouvant également contribuer à l'efficacité du médicament.

L'acétate d'ulipristal a obtenu l'AMM de l'Agence européenne du Médicament (European Medicines Agency – EMA) le 15 mai 2009 avec l'indication de « contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode de contraception », la posologie étant d'une prise unique de 30 mg sous forme micronisée par voie orale.

L'acétate d'ulipristal est commercialisé en France depuis le 1^{er} octobre 2009 par HRA Pharma S.A. sous le nom d'EllaOne®. Ce médicament est délivré sur prescription médicale et le comprimé de 30 mg est vendu au prix de 24,15 euros, remboursés à 65% par la sécurité sociale depuis septembre 2010.

La mise sur le marché nord-américain de l'acétate d'ulipristal a été autorisée en août 2010 par la FDA où il est commercialisé sous le nom d'Ella® en tant que contraceptif d'urgence

L'Ancic souhaite attirer l'attention des prescripteurs et décideurs sur les points suivants :

En ce qui concerne l'efficacité de l'acétate d'ulipristal et son service médical rendu comparé au levonorgestrel :

- ① La mise sur le marché de l'acétate d'ulipristal a été notamment autorisée sur la base des résultats de deux essais multicentriques de phase III qui ont été publiés dans deux revues internationales² et sont analysées par la FDA³.

¹ Initialement répertorié sous les noms de CDB2914, HRP 2000 et RTI 3021-012, l'acétate d'ulipristal a été à l'origine synthétisé par le Research Triangle Institute sous les auspices du National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) aux États-Unis. Le laboratoire HRA Pharma a acheté les droits sur la molécule en 2000.

² Fine et al. Ulipristal acetate taken 48h-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology* 2010, 115, 2, 257-263.

Glasier et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375, n° 9714, 555-562

Il convient de noter que plusieurs auteurs de ces deux articles font mention de conflits d'intérêt avec HRA Pharma, certains d'entre eux étant même employés par cette société.

³ FDA, Background document for Meeting of Advisory Committee for reproductive health drugs (17 June 2010) , NDA 22-474, Ulipristal acetate

Le premier essai, HRA2914-509, a été réalisé sur plus de 1500 femmes de 18 à 35 ans recrutées aux États-Unis et vise à mesurer le taux de grossesse après une prise de 30 mg d'acétate d'ulipristal micronisé dans les 48 à 120 heures suivant un rapport non protégé. Les résultats montrent que le taux de grossesse est d'environ 2,2% comparé à un taux de grossesse attendu de 5,5%, ce qui correspond à environ 60% de grossesses évitées selon la FDA⁴.

Le second essai, HRA-2914-513, mené aux États-Unis et en Europe (Irlande et Grande-Bretagne sur environ 2000 femmes est de démontrer l'efficacité de 30 mg d'acétate d'ulipristal micronisé pour prévenir des grossesses dans les 120 premières heures et de comparer son efficacité à celle du levonorgestrel (1,5 mg). Pour une prise dans les 72 heures suivant le rapport non protégé, l'acétate d'ulipristal s'est révélé au moins aussi efficace que le levonorgestrel (respectivement 1,9 % et 2,6 % de grossesses contre un taux attendu de 5,5 % environ) mais sa supériorité n'a pu être établie⁵. Pour une prise entre 72h et 120 h suivant le rapport non protégé, aucune grossesse n'est survenue après la prise d'acétate d'ulipristal et trois après celle de 1,5 mg de levonorgestrel sur des effectifs faibles (respectivement 95 et 102 patientes). Les résultats considérés comme significatifs dans l'article de Lancet ont été contestés par d'autres experts en raison de la faiblesse des effectifs^{6,7}.

- Ⓢ Dans son avis du 13 janvier 2010, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) indique que si EllaOne[®] a un rapport efficacité/effets indésirables important, au vu des données disponibles et compte tenu des essais cliniques, l'amélioration du service médical rendu est mineure comparé au levonorgestrel.⁸
- Ⓢ Enfin, la revue Prescrire indique que « Pour la contraception post-coïtale, jusqu'à 5 jours après un acte sexuel non protégé, il n'est pas démontré que l'acétate d'ulipristal soit plus efficace que le levonorgestrel »⁹.

En ce qui concerne les risques liés à la prise d'acétate d'ulipristal :

- Ⓢ La majorité (~90%) des effets secondaires observés sont modérés et se résolvent spontanément. Les effets secondaires sont en nature et en fréquence comparables à ceux du levonorgestrel¹⁰.
- Ⓢ Cependant, les conséquences potentielles sur les grossesses poursuivies après la prise d'acétate d'ulipristal sont inconnues à cette date, de même que la possibilité d'autres risques (HTA, atteinte hépatique, aménorrhée, kystes ovariens...) conduisant l'EMA et l'AFSSAPS à mettre en place un plan de gestion de risques pour la spécialité EllaOne[®] avec l'ouverture

⁴ FDA, *Ibid.*

⁵ Selon les calculs de la FDA et les auteurs de l'étude (Article de Lancet)

⁶ Benagiano and von Hertzen. Towards more effective emergency contraception? Lancet, 2010, 375, 527-528

⁷ Correspondence (Page and Verhaeghe), Lancet 2010, 375, 1608

⁸ La commission de transparence de l'HAS conclue : « Il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité EllaOne. Cet intérêt ne peut être que faible ».

⁹ Ulipristal remboursable : sur prescription et au prix fort. Prescrire, 2010, 30, 326, p.897

¹⁰ FDA, Background document for Meeting of Advisory Committee for reproductive health drugs (17 June 2010) , NDA 22-474, Ulipristal acetate

d'un registre européen visant à suivre les grossesses survenues chez les femmes exposées à EllaOne® et la mise en place d'une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec suivi national en France.

- ⌚ Du fait de son mode d'action, l'acétate d'ulipristal est susceptible d'interférer avec la prise concomitante de contraceptifs hormonaux, ce qui oblige les femmes à recourir à une contraception mécanique jusqu'aux règles suivantes. En conséquence il ne doit pas être utilisé en cas d'oubli de pilule ou de décalage important dans la prise.
- ⌚ Son utilisation répétée sur un même cycle est déconseillée contrairement au Norlevo®.
- ⌚ Pour les mêmes raisons, l'utilisation simultanée du levonorgestrel et de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.
- ⌚ Enfin, les essais cliniques réalisés n'ont pas permis de recommander la molécule chez les jeunes femmes de moins de 18 ans.

Au total, l'ensemble de ces faits conduit l'Ancic à émettre les recommandations suivantes :

- ⌚ La prise de 1,5mg de levonorgestrel dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé demeure la méthode de référence en matière de contraception d'urgence et à utiliser en première intention. De plus la facilité de son accès (sans prescription) et son prix (6,18 euros) en font la contraception d'urgence la plus accessible, y compris pour les jeunes femmes mineures.
- ⌚ L'Ancic rappelle que la pose d'un DIU en cuivre est la contraception d'urgence la plus efficace en cas de rapport non protégé : son efficacité est supérieure aux contraceptions d'urgence hormonales en approchant les 99% et il peut être inséré jusqu'à 5 jours après la date supposée d'ovulation. Cette méthode permet également d'assurer une contraception au long cours y compris chez la nulligeste et la nullipare.
- ⌚ La plus grande vigilance doit être accordée en cas de prescription d'acétate d'ulipristal en veillant aux contre-indications (asthme sévère notamment) et aux risques éventuels sur une grossesse et la santé de la femme.
- ⌚ Enfin, l'Ancic demande à ce que le levonorgestrel reste à la disposition des médecins et personnels soignants dans les centres de planification familiale.

En conclusion, l'Ancic souhaite que d'autres études soient menées en toute indépendance pour comparer l'efficacité de l'acétate d'ulipristal et du levonorgestrel, notamment entre 72h et 120h après un rapport non protégé.

ANCIC
MDA 14 BP 84
22 rue Deparcieux
75014 Paris
info@ancic.asso.fr
<http://www.ancic.asso.fr/>