



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 septembre 2000 (JO du 23 septembre 2000)

IMPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané – code cip : 351 544-3

Laboratoire ORGANON S.A

étonogestrel

Liste I

Date de l'AMM : 25 mai 1999

Motif de la demande : Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étonogestrel

1.2. Indications

Contraception.

La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

1.3. Posologie

Comment utiliser Implanon ?

Toute grossesse devra être exclue avant l'insertion d'Implanon.

Avant l'insertion d'Implanon, il est fortement recommandé de lire attentivement les instructions pour l'insertion et le retrait de l'implant dans les paragraphes du RCP "Comment insérer Implanon", "Quand insérer Implanon" et "Comment retirer Implanon".

Implanon est un contraceptif d'action prolongée. Un seul implant est inséré sous la peau. L'utilisatrice devra être informée qu'elle peut demander le retrait d'Implanon à n'importe quel moment mais l'implant ne devra pas rester en place plus de trois ans.

Seul un médecin familiarisé avec la technique de retrait devra retirer Implanon, suite à une demande ou à la fin des 3 ans d'utilisation. Après le retrait de l'implant, l'insertion immédiate d'un autre implant permettra une protection contraceptive continue.

Pour assurer un retrait sans complication, il est nécessaire que l'implant soit correctement inséré directement sous la peau. Le risque de complications est faible si les instructions fournies sont suivies.

Quelques cas où l'implant n'avait pas été inséré correctement ou n'avait pas été inséré du tout ont été rapportés. Ceci a occasionnellement conduit à une grossesse non désirée. ...

Il est fortement recommandé que les médecins participent à des sessions de formation organisées par Organon, avant d'insérer Implanon. Il est conseillé aux médecins peu expérimentés aux insertions sous-cutanées, d'acquérir la technique adéquate sous la surveillance d'un confrère expérimenté.

Une information supplémentaire et des instructions plus détaillées concernant l'insertion et le retrait d'Implanon seront envoyées sur demande à titre gratuit (Organon S.A. France, tél. 01.55.23.51.21).

L'étui d'Implanon contient une carte destinée à la patiente, et une étiquette adhésive destinée au dossier patient du médecin. La carte destinée à la patiente mentionne le numéro de lot de l'implant et aide à mémoriser la date d'insertion, le bras où l'implant est inséré, le nom du médecin et/ou de l'hôpital et le jour prévu du retrait. L'étiquette adhésive mentionne le numéro de lot et la date d'insertion.

Cf. R.C.P.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de Transparence du 6 octobre 1999

Analyse des essais cliniques :

Lors des essais cliniques aucune grossesse n'est survenue dans la population étudiée des utilisatrices d'IMPLANON sur un total de 59 800 cycles. L'indice de Pearl à trois ans est de 0 (IC_{95 %} [0,00-0,08]). Ce taux élevé d'efficacité contraceptive est obtenu entre autre parce que contrairement à la contraception orale, l'action contraceptive d'IMPLANON ne dépend pas de la prise régulière des comprimés.

Service médical rendu :

La contraception se définit comme l'ensemble des moyens employés pour provoquer une infécondité temporaire chez la femme.

IMPLANON a démontré une efficacité contraceptive avec une bonne tolérance.

Il existe de nombreuses alternatives.

La place d'IMPLANON dans la contraception est notable.

Amélioration du service médical rendu :

Pour les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et au Dispositifs Intra-Utérins, IMPLANON apporte une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, dans la stratégie thérapeutique de la contraception.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

03 : HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE

A : CONTRACEPTIFS HORMONAUX A USAGE SYSTEMIQUE

C : PROGESTATIFS

08 : Etonogestrel

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Les progestatifs à longue durée d'action :

- progestatifs injectables :
DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde)
- dispositif intra-utérin :
MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures de lévonorgestrel),

3.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : MIRENA
Le plus économique en coût de traitement : DEPO PROVERA
Le dernier inscrit : IMPLANON (JO du 23 septembre 2000)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les progestatifs par voie orale ayant l'indication contraception.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

IMPLANON a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, examiné en septembre 2003 : L'étude a porté sur les grossesses (inefficacités), les migrations et les difficultés de retrait ou de pose d'IMPLANON notifiés en France aux CRPV et à Organon entre mai 2001 et septembre 2002.

Grossesses après pose d'IMPLANON

39 notifications de grossesse ont été analysées soit une incidence globale estimée à 0,359/1000 implants vendus. Celles-ci sont dues notamment à

- un échec de la technique de pose : 30 cas,
- l'inefficacité du principe actif : 1 cas,
- un non respect du moment de la pose : 3 cas,
- une coprescription d'inducteurs enzymatiques : 2 cas
- la pose chez une patiente déjà enceinte : 1 cas.

A l'international, l'incidence de notification de grossesse est comparable à celle de la France (0,44/1000 implants).

Suspensions de migration et/ou difficultés de retrait ou de pose de l'implant :

28 notifications parmi lesquelles 11 suspensions de migration (39,3%), 11 notifications de difficultés ou échecs de retrait (39,3%) et 6 notifications de difficultés de pose (21,1%).

Les retraits sont toujours motivés par la survenue d'effets indésirables. Leurs difficultés ou échec (0.1/10³) seraient toujours secondaires à une pose incorrecte (en intramusculaire, trop profond,...). La recherche de l'implant est difficile (radio-transparent à la différence d'autres implants et difficilement visualisable à l'échographie basse fréquence) et peut nécessiter des

examens complémentaires (échographie, IRM, TDM) ou une intervention chirurgicale sous anesthésie locale ou générale.

Les difficultés d'insertion sont sources de grossesses non désirées, de problèmes de recherche du dispositif, source d'examen complémentaires, et de gestes parfois délétères (dispositif mal posé).

En France, après plus d'un an de commercialisation, l'incidence des notifications de migrations et de difficultés de retrait/pose est stable (incidence mensuelle de 0,11 à 0,73/1000 implants vendus), alors que l'acquisition des techniques d'insertion/retrait devrait s'accompagner d'une moindre incidence de problèmes.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1. IMS Dorema

D'après les données IMS-DOREMA (CMA février 2004), IMPLANON a fait l'objet de 119.000 prescriptions en 1 an.

Note interne : Pour information, MIRENA reste efficace pendant 5 ans après la pose et a fait l'objet de 247.000 prescriptions en 1 an. DEPOPROVERA a une durée d'action de 3 mois et a fait l'objet de 4.000 prescriptions en 1 an.

5.2. Observatoire Permanent National des conditions d'utilisation d'Implanon (OPNI)

Cet observatoire a été mis en place par le laboratoire en juillet 2002 auprès de 1010 médecins généralistes et 120 gynécologues libéraux du réseau THALES.

objectif principal : taux et motifs de retrait prématuré

objectifs secondaires : motifs de prescription, suivi, événements indésirables.

En décembre 2004, 1164 patientes avaient été incluses et 941 avaient reçu IMPLANON.

Parmi les 941 patientes ayant reçu IMPLANON, 162 retraits ont été observés dont 127 pour intolérance, 36 pour désir de grossesse, en moyenne, 305 jours après la pose.

Les motifs de prescription figurent dans le tableau ci-dessous (plusieurs motifs possibles) :

Motif de la pose	N (plusieurs motifs possibles)	% par rapport à n=941
Volonté d'une contraception longue durée	361	38 %
Difficulté d'observance à la contraception orale	411	44 %
Contre-indication à la contraception orale ou au stérilet	424	45 %
Non renseigné	112	12 %

Sur les 941 femmes ayant reçu IMPLANON, 248 (26,3 %) ont décrit un ou plusieurs événements indésirables. Les principaux événements indésirables ont été des saignements (18,2 %), de l'acné (4,7 %) et une prise de poids (4,7 %).

Ces données sont cohérentes avec celles décrites dans les études cliniques.

5.3. Etude de Sergent F. et al (J Gynecol Obstet Reprod 2004 ; 33 : 407- 415)

L'objectif de cet observatoire était d'évaluer la satisfaction des femmes après la pose d'IMPLANON, dans un centre de planification. Parmi les 182 femmes ayant reçu IMPLANON, 108 ont accepté de répondre au questionnaire. La durée moyenne d'utilisation a été de 16 mois, et il y a eu 29 retraits sur 108 dont 12 pour métrorragies, 6 pour aménorrhées et 6 pour prise de poids.

Les motifs de prescription figurent dans le tableau ci-dessous (plusieurs motifs possibles) :

Motif de la pose	N (plusieurs motifs possibles)	% par rapport à n=108
Volonté d'une contraception longue durée	80	74 %
Difficulté d'observance à la contraception orale	67	62 %
Informations (médias, médecins, bouche à oreille)	64	59 %
Contre-indication à la contraception orale ou au stérilet	35	32 %

Les principaux événements indésirables ont été des troubles du cycle (n=90 – 83 %), une prise de poids (n=40 – 37 %), des céphalées (n=19 – 18 %), et une nervosité (n=16 – 15 %).

Les auteurs ont conclu qu'IMPLANON devait être réservé aux insuffisances des méthodes contraceptives classiques (pilule ou stérilet).

5.4. Etude de Rai K. et al (Eur J Contr Reprod Health Care 2004 ; 9 : 39-46)

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer le taux de retrait chez 147 patientes ayant reçu IMPLANON entre février 2000 et janvier 2003. Cent trente deux femmes ont participé à l'enquête. Vingt femmes ont été perdues de vue.

L'implant a été retiré au cours de la période d'observation dans 22 cas :

- pour saignements anormaux (12 cas),
- désir de grossesse (7 cas),
- perturbation de l'humeur (2 cas),
- aggravation d'ovaires polykystiques (1 cas).

5.5. Conclusion

Dans les données d'utilisation déposées par le laboratoire, il apparaît que IMPLANON a été posé suite à l'existence de contre-indication à la contraception orale ou au stérilet, comme le

recommandait la Commission de la Transparence en 1999, dans 32 à 45 % des cas. La difficulté d'observance à la contraception orale a été un motif de pose d'IMPLANON dans 44 à 62 % des cas.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La contraception se définit comme l'ensemble des moyens employés pour provoquer une infécondité temporaire chez la femme.

IMPLANON entre dans le cadre d'un traitement préventif.

IMPLANON a démontré une efficacité contraceptive avec une bonne tolérance.

Cette spécialité est un médicament de seconde intention, chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par IMPLANON est important.

6.2. Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

IMPLANON conserve son intérêt dans la stratégie thérapeutique de la contraception chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

IMPLANON n'est pas une contraception de 1^{ère} intention. IMPLANON peut être recommandé aux femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance aux pilules.

Recommandations de l'anaes (décembre 2004) : stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme.

6.4. Population cible

D'après le laboratoire, il a été observé 320.000 prescriptions d'IMPLANON en 3 ans.

D'après les données d'utilisation, notamment les données de l'observatoire OPNI, et d'après les données publiées, environ 50 à 70 % de ces prescriptions correspondent à des femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou à des femmes présentant des problèmes d'observance aux pilules.

Au total, sur ces bases, le nombre de femmes susceptibles de recevoir IMPLANON tous les 3 ans (puisque IMPLANON est efficace pendant 3 ans après la pose) est de l'ordre de 160 000 à 220 000 patientes.

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.5.1. Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie.

6.5.2. Taux de remboursement

65 %