

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 14 décembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 8 février 2017.*

lévonorgestrel

MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin **B/1 dispositif (CIP : 34009 339 292 8 2)**

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	G02BA03 (dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'ASMR dans l'indication « contraception intra-utérine » à la demande du laboratoire en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables). »

SMR	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR	<p><u>Contraception intra-utérine :</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la majoration du risque de perforation utérine, - la qualité de la démonstration (limites et biais méthodologiques), insuffisante pour permettre une évaluation comparative pertinente de l'efficacité contraceptive, <p>la Commission considère que MIRENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre.</p> <p><u>Ménorragies fonctionnelles</u> Sans objet.</p>
ISP	<p><u>Contraception intra-utérine :</u> Il n'est pas attendu pour la spécialité MIRENA d'impact sur la santé publique, compte tenu des alternatives contraceptives existantes.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Contraception intra-utérine :</u> Il s'agit d'un moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 21 juillet 1995 Extension d'indication (ménorragies fonctionnelles) : 28 février 2002 Rectificatifs d'AMM en date du 18/08/2015 (cf. partie 06.2 et « Annexe »).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2016 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 Autres médicaments gynécologiques G02B Contraceptifs à usage topique G02BA Contraceptifs intra-utérins G02BA03 Dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite de reconduction à compter du 19 avril 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 06 février 2013, la Commission a considéré que le SMR de MIRENA restait important dans les indications de l'AMM. L'amélioration du service médical rendu a été réévaluée dans l'indication « Contraception intra-utérine » et la Commission a considéré que MIRENA apportait une « ASMR IV, en termes de tolérance par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre. Cette tolérance est améliorée chez les femmes présentant des ménorragies avec les dispositifs intra-utérins au cuivre ».

Le laboratoire sollicite la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu de MIRENA en termes d'efficacité et de tolérance dans l'indication « Contraception intra-utérine » sur la base des données finales de l'étude observationnelle EURAS-IUD, qui avaient été demandées par la Commission lors de sa dernière évaluation.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Contraception intra-utérine.
- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

4.1.1 Dispositif intra-utérin

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
JAYDESS (lévonorgestrel) BAYER HEALTHCARE SAS	Oui	« Contraception pour une durée maximale de 3 ans »	06/11/2013 (inscription)	Important	ASMR V , dans la stratégie contraceptive	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.1.2 Autres méthodes contraceptives de longue durée d'action :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NEXPLANON (étonogestrel) MSD FRANCE	Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.	16/09/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
DEPO-PROVERA (médroxy- progestérone) PFIZER	Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.	03/06/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

NEXPLANON est un traitement de seconde intention chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance (avis de 2015).

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Dispositifs intra-utérins au cuivre, pris en charge au titre de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

► Conclusion

Etant donné la place de NEXPLANON et de DEPO-PROVERA dans la stratégie contraceptive, les comparateurs pertinents de MIRENA sont la spécialité JAYDESS et les dispositifs intra-utérins au cuivre.

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 octobre 1997 (inscription)
Indication	« Contraception intra-utérine ».
SMR	« Important »
ASMR	« ASMR III en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au dispositifs intra-utérins au cuivre. Cette tolérance est améliorée chez les femmes qui ne tolèrent pas les DIU, elle est au contraire moins bonne chez les femmes qui n'ont pas d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un DIU. »

Date de l'avis (motif de la demande)	7 février 2001 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Contraception intra-utérine ».
SMR	« Important »

Date de l'avis (motif de la demande)	30 mars 2005 (extension d'indication)
Indication	« Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».
SMR	« Important »
ASMR	« ASMR V par rapport à la prise en charge habituelle. MIRENA constitue une alternative, en particulier chez les patientes ayant des ménorragies fonctionnelles et souhaitant une contraception par stérilet ».

Date de l'avis (motif de la demande)	28 février 2007 (renouvellement d'inscription)
Indication	« - Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».
SMR	« Important. »

Date de l'avis (motif de la demande)	6 février 2013 (renouvellement d'inscription)
Indication	« - Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».
SMR	« Important. »
ASMR	Contraception intra-utérine : « ASMR IV, en termes de tolérance par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre. Cette tolérance est améliorée chez les femmes présentant des ménorragies avec les dispositifs intra-utérins au cuivre ».
Etudes demandées	« La Commission souhaite être informée des résultats des analyses intermédiaires ultérieures de l'étude EURAS et de son rapport final dès celui-ci obtenu ».

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

6.1.1 Contraception intra-utérine

Etude observationnelle EURAS-IUD^{1,2,3} (rapport final)

► Méthode

Cette étude de cohorte prospective mise en place en raison de signalements de perforations utérines avait pour but principal de démontrer la non infériorité de MIRENA par rapport au DIU au cuivre en termes de perforation utérine. Elle a été réalisée entre 2006 et 2013.

Cette étude comporte un critère secondaire d'efficacité : échec de la contraception.

Les participantes étaient des femmes âgées d'au moins 18 ans dont l'entrée dans l'étude était conditionnée par l'insertion d'un DIU. Leur consentement de participation ne devait être demandé qu'après le choix du DIU à insérer. Elles devaient être suivies pendant 1 an.

Le nombre de femmes à inclure a été calculé en se fondant sur : α unilatéral = 2,5%, une puissance de 80%, une répartition 1 :1 des patientes entre les groupes, une limite de non infériorité correspondant à un doublement du risque de perforation et une incidence des perforations comprise entre 0,5 et 1/1 000 insertions.

Sur ces bases, le nombre de femmes à inclure était compris entre 31 000 (incidence de 0,5/1000) et 63 000 (incidence de 1/1000) et devait permettre d'estimer le risque absolu de perforation dans chaque groupe avec une précision d'environ $\pm 35\%$.

Le nombre définitif de sujets nécessaires, calculé sur la base du taux de perforation observé 1 an après inclusion de 20 000 patientes a été de 60 000 femmes.

Le critère de jugement principal était le risque relatif de perforation évalué par régression logistique ajustée sur l'âge, l'IMC, l'existence d'un allaitement au moment de l'insertion et la parité. Un second modèle ajusté sur l'âge, le BMI, le délai depuis le dernier accouchement et l'expérience du praticien a été recommandé par le comité de surveillance de l'étude.

Cette étude a fait l'objet de plusieurs analyses intermédiaires.

En l'absence de description de la méthode de sélection des centres et d'inclusion des patientes (« consécutives » ou non), la représentativité des centres/gynécologues participants et des patientes incluses n'est pas assurée.

D'autre part, s'agissant d'une étude observationnelle, un nombre important de facteurs confondants étaient susceptibles d'interaction. Malgré un ajustement sur l'âge, l'IMC et la parité il n'est pas possible d'éliminer l'existence d'autres facteurs influençant l'incidence des grossesses dans chaque groupe, liés en particulier au biais de prescription (cf. Tableau 1).

Enfin, aucune justification n'a été apportée sur le choix de la valeur de la borne de non-infériorité du critère de jugement principal compatible avec un doublement du taux de perforations utérines sous MIRENA.

¹ EURAS-IUD: rapport d'étude

² Heinemann K, Reed S, Moehner S *et al.* Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*.2015;91(4):274-9

³ Heinemann K, Reed S, Moehner S *et al.* Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices : the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception*.2015; 91(4):280-3

► Résultats

L'étude a été réalisée dans 1 230 centres de 6 pays européens (Autriche, Finlande, Allemagne, Pologne, Suède et Royaume-Uni). L'analyse a porté sur 61 448 femmes : 43 078 utilisatrices de MIRENA (70,1%) et 18 370 utilisatrices d'un stérilet au cuivre (29,9%).

Tableau 1. Caractéristiques des patientes à l'inclusion

	DIU au lévonorgestrel n=43 078	DIU au cuivre n=18 370
Age moyen (ans) ± écart type	37,4 ± 7,5	33,3 ± 7,6
Distribution des âges :		
- < 20 ans (%)	0,9	2,0
- 20-<30 ans (%)	15,9	32
- 30-<40 ans (%)	39,6	42,4
- 40 ans et plus (%)	43,6	23,6
IMC moyen (kg/m ²) ± écart type	25,4 ± 5,1	24,9 ± 4,9
1 ^{ère} pose d'un DIU (%)	46,3	52,0
Nulligestes (%)	7	19,8
Nullipares (%)	7,0	12,0
Femmes allaitant au moment de l'insertion (%)	9,2	14,6
Motif d'utilisation du DIU		
- autre raison ± contraception (%), dont :	18,2	1,6
saignements (%)	12,9	0,5
dysménorrhée (%)	1,6	0,1
- raison non contraceptive exclusivement (%) :	11,8	0,8
Présence d'endométriose (%)*	2,2	0,7
de fibrome utérin (%)*	6,8	2,8%

IMC : indice de masse corporelle ; * : il n'a pas été observé de différence marquée entre groupes pour la prévalence d'autres maladies concomitantes.

Les deux groupes différaient en termes de distribution des âges, de proportion de première pose d'un DIU, de femmes nulligestes et de femmes allaitant au moment de l'insertion, d'indication de la pose du DIU et de maladies associées (endométriose, fibromes utérins).

A un an de suivi, 1,7% des utilisatrices de MIRENA et 2,8% des utilisatrices d'un DIU au cuivre étaient perdues de vue et 93% des utilisatrices de MIRENA *versus* 87,5% des utilisatrices d'un DIU au cuivre avaient conservé le DIU posé à l'inclusion.

Le critère de jugement principal de cette étude étant le risque relatif de perforation utérine, il est détaillé dans le paragraphe « tolérance ».

Un total de 118 grossesses a été signalé dont 26 avec MIRENA correspondant à un indice de Pearl de 0,06 (IC95% [0,04 ; 0,09]) et 92 avec les DIU au cuivre, correspondant à un indice de Pearl de 0,52 (IC95% [0,42 ; 0,64]). Le risque relatif brut de grossesse non désirée avec MIRENA par rapport aux DIU au cuivre a été de 0,11 (IC95% [0,07 ; 0,17]) ; après ajustement sur l'âge, l'IMC et la parité il était de 0,16 (IC95% [0,10 ; 0,25]).

Compte tenu de l'ensemble des limites et biais potentiels, ces résultats ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'efficacité contraceptive (critère de jugement secondaire) de MIRENA par rapport aux DIU au cuivre.

6.1.2 Ménorragies fonctionnelles

Le laboratoire a déposé deux études publiées qui ont comparé l'efficacité du DIU au lévonorgestrel dans le traitement des ménorragies^{4,5} à celle des traitements par voie orale (progestatifs, acide méfénamique, contraception orale, acide tranexamique) et des traitements chirurgicaux (ablation de l'endomètre, hystérectomie).

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

06.2 Tolérance

6.2.1 Contraception intra-utérine

Etude observationnelle EURAS-IUD

Un total de 81 perforations utérines a été signalé, 61 avec MIRENA et 20 avec les DIU au cuivre, correspondant à des taux de perforations pour 1000 insertions de 1,42 (IC_{95%} [1,08 ; 1,82]) pour MIRENA et de 1,09 (IC_{95%} [0,67 ; 1,68]) pour les DIU au cuivre.

Le risque relatif brut de perforations utérines avec MIRENA par rapport aux DIU au cuivre a été de 1,30 (IC_{95%} [0,78 ; 2,16]). Après ajustement sur les variables prédéfinies (âge, IMC, allaitement au moment de la pose et parité) il était de 1,61 (IC_{95%} [0,96 ; 2,70]). Après ajustement sur l'utilisation antérieure d'un DIU, l'expérience du praticien, l'allaitement au moment de la pose et le délai depuis de dernier accouchement (variables sélectionnées par régression itérative, analyse non prévue par le protocole) le risque relatif était de 1,71 (IC_{95%} [1,03 ; 2,86]).

Indépendamment du type de DIU utilisé, l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à une augmentation du risque de perforation :

- Le risque relatif de perforation utérine chez les femmes allaitant comparé à celui des femmes n'allaitant pas au moment de la pose du DIU a été de 6,3 (IC_{95%} [3,8 ; 10,5]) sous MIRENA et de 7,8 (IC_{95%} [2,8 ; 21,4]) sous stérilets au cuivre.
- Le risque relatif de perforation en cas d'insertion moins de 36 semaines ou plus de 36 semaines après l'accouchement a été de 5,2 (IC_{95%} [3,0 ; 8,1]) sous MIRENA et de 5,2 (IC_{95%} [1,8 ; 14,9]) sous stérilet au cuivre.

Le DIU a été retiré le plus souvent par laparoscopie abdominale ou vaginale (79,3% des cas pour MIRENA, 63,2% des cas pour les DIU au cuivre)

Aucune des perforations n'a entraîné d'affection ou de blessure au niveau intra-abdominal ou pelvien, ni de décès.

⁴ Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR *et al.* Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD002126

⁵ Gupta J, Kai J, Middleton L *et al.* ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med.* 2013;368:128-137

Tableau 2. Autres critères de jugement secondaires de tolérance

	DIU au lévonorgestrel n=43 078	DIU au cuivre n=18 370
Grossesses ectopiques		
N	7	14
Taux d'incidence/ 100 années femmes [IC _{95%}]	0,02 [0,01 ; 0,03]	0,08 [0,04 ; 0,13]
Événements thromboemboliques veineux		
N	9	5
Taux d'incidence/10 000 années femmes [IC _{95%}]	2,0 [0,9 ; 3,7]	2,8 [0,9 ; 6,5]
Événements thromboemboliques artériels		
N	12	2
Taux d'incidence/10 000 femmes années [IC _{95%}]	2,6 [1,4 ; 4,6]	1,1 [0,1 ; 4,0]
Accidents vasculaires cérébraux		
N	9	1
Taux d'incidence/10 000 années femmes [IC _{95%}]	2,0 [0,9 ; 3,8]	0,6 [0,0 ; 3,1]
Infarctus du myocarde		
N	2	1
Taux d'incidence/10 000 années femmes [IC _{95%}]	0,4 [0,1 ; 1,6]	0,6 [0,0 ; 3,1]

Aucun des 18 décès rapportés (15 sous MIRENA et 3 sous DIU au cuivre) au cours de l'étude n'a été considéré comme étant lié au DIU.

6.2.2 Contraception intra-utérine et ménorragies fonctionnelles

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 28 septembre 2010 au 23 décembre 2014). Les signaux de sepsis, de perforation utérine et de grossesse extra-utérine ont fait l'objet d'une mise à jour du RCP.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées intégrant notamment les résultats de l'étude EURAS-IUD dans la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Ces modifications concernent aussi les rubriques « posologie et mode d'administration », « contre-indications », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « grossesse et allaitement » et « effets indésirables » (cf. « Annexe »).

06.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), la spécialité MIRENA a fait l'objet de 389 498 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite par des gynécologues (94%) dans la prise en charge de la contraception.

D'après les données de vente GERS, un total de 341 730 unités de la spécialité MIRENA a été vendu sur l'année 2015 (1 525 unités à l'hôpital et 340 205 unités en ville).

06.4 Résumé & discussion

6.4.1 Contraception intra-utérine

La demande du laboratoire de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu de MIRENA s'appuie sur une étude de cohorte prospective (EURAS-IUD) qui avait pour but principal de démontrer la non infériorité de MIRENA par rapport au DIU au cuivre en termes de perforation utérine. Un total de 81 perforations utérines a été signalé : 61 avec MIRENA et 20 avec les DIU au cuivre. Le risque relatif brut de perforations utérines avec MIRENA par rapport aux DIU au cuivre a été de 1,30 (IC_{95%} [0,78 ; 2,16]).

Cette étude comprenait un critère secondaire d'efficacité : l'échec de la contraception. Un total de 118 grossesses a été signalé : 26 avec MIRENA et 92 avec les DIU au cuivre. Le risque relatif brut de grossesse non désirée avec MIRENA par rapport aux DIU au cuivre a été de 0,11 (IC_{95%} [0,07 ; 0,17]).

Compte tenu des limites et biais potentiels de l'étude observationnelle EURAS-IUD, ses résultats finaux ne permettent ni de conclure à la non infériorité de MIRENA sur les perforations utérines ni à sa supériorité en termes d'efficacité contraceptive par rapport aux DIU au cuivre.

Il est important de noter qu'un doublement du nombre de perforations sous MIRENA comparativement aux DIU au cuivre ne peut être exclu.

6.4.2 Ménorragies fonctionnelles

Le laboratoire a déposé deux études publiées qui ont comparé l'efficacité du DIU au lévonorgestrel dans le traitement des ménorragies à celle des traitements par voie orale (progestatifs, acide méfénamique, contraception orale, acide tranexamique) et des traitements chirurgicaux (ablation de l'endomètre, hystérectomie).

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission dans cette indication.

06.5 Programme d'études

Deux études observationnelles prospectives sont actuellement en cours de réalisation :

- **Etude EURAS-IUD à 5 ans** : un amendement au protocole a autorisé le suivi des 30 000 premières femmes recevant un DIU jusqu'à 5 ans après sa pose ;
- **Etude EURAS-LCS 12**, dans le cadre du PGR de la spécialité JAYDESS (DIU au lévonorgestrel), évaluant l'efficacité et la tolérance chez 3 groupes de patientes utilisatrices de JAYDESS, MIRENA et de DIU au cuivre. Le critère principal est l'incidence des grossesses non désirées. Les critères secondaires sont l'incidence des grossesses ectopiques et des cas de maladie inflammatoire pelvienne.

06.6 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception et la prise en charge des ménorragies ont été prises en compte^{6,7,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06 février 2013, la place de MIRENA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Il s'agit d'un moyen contraceptif de deuxième intention après les stérilets au cuivre.

⁶ HAS. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. 2013. Mise à jour Janvier 2015

⁷ Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. MMWR Recomm Rep. 2013.

⁸ NICE clinical guideline 44. Heavy menstrual bleeding. 2007

⁹ Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. On behalf of the CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010;152(2):133-7.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Contraception intra-utérine

- ▶ 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 préventif des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

▶ Intérêt de santé publique :

Il n'est pas attendu pour la spécialité MIRENA d'impact sur la santé publique, compte tenu des alternatives contraceptives existantes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIRENA reste important dans l'indication « contraception intra-utérine ».

7.1.2 Ménorragies fonctionnelles

- ▶ Les ménorragies fonctionnelles peuvent évoluer vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première intention, au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et souffrent de ménorragies fonctionnelles.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : MIRENA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des ménorragies fonctionnelles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIRENA reste important dans l'indication « Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».

07.2 Amélioration du service médical rendu

7.2.1 Contraception intra-utérine

Prenant en compte :

- La majoration du risque de perforation utérine,
 - la qualité de la démonstration (limites et biais méthodologiques), insuffisante pour permettre une évaluation comparative pertinente de l'efficacité contraceptive,
- la Commission considère que MIRENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre.

7.2.2 Ménorragies fonctionnelles

Sans objet

07.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatif du RCP de la spécialité MIRENA.

MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin RCP du 26 mai 2014	MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin RCP en vigueur
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans. Mode d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pose du DIU est plus facile pendant les règles. MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle. • La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après un avortement du premier trimestre. • Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. • L'étui de MIRENA contient une carte destinée à la patiente. Le médecin pourra y inscrire le numéro de lot de MIRENA, la date d'insertion, le nom du médecin, la date de changement/retrait prévisible, ainsi que la date de la prochaine visite de suivi. • Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation. • Le DIU doit être retiré pendant les 7 premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel dans la semaine qui précède, la sécurité contraceptive n'est assurée que si un nouveau DIU est inséré immédiatement après le retrait. Si la femme souhaite changer de méthode contraceptive, il faudra utiliser une contraception mécanique pendant au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit efficace. • Après le retrait de MIRENA, il convient de s'assurer que le DIU est intact. Lors de retraits difficiles, des cas isolés ont été rapportés où le cylindre contenant l'hormone avait glissé sur les bras latéraux les cachant ainsi à la vue du médecin. Cette situation ne nécessite pas d'autre intervention dès que l'intégrité du DIU retiré a été vérifiée. Les extrémités arrondies des bras latéraux empêchent généralement le cylindre de se détacher complètement des bras. 	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Il est recommandé que l'insertion de MIRENA soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de MIRENA.</p> <p>MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans. Mode d'utilisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'insertion du DIU est plus facile pendant les règles. MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle. - La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après un avortement du premier trimestre. - Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. - L'étui de MIRENA contient une carte destinée à la patiente. Le professionnel de santé qui a inséré MIRENA pourra y inscrire le numéro de lot de MIRENA, la date d'insertion, le nom du professionnel de santé qui a effectué l'insertion, la date de changement/retrait prévisible, ainsi que la date de la prochaine visite de suivi. - Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais que la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince spécifique ; une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire. - Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation. - Le DIU doit être retiré pendant les 7 premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel dans la semaine qui précède, la sécurité contraceptive n'est assurée que si un nouveau DIU est inséré immédiatement après le retrait. Si la femme souhaite changer de méthode contraceptive, il faudra utiliser une contraception mécanique pendant au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit efficace. - Après le retrait de MIRENA, il convient de s'assurer que le DIU est intact. Lors de retraits difficiles, des cas isolés ont été rapportés où le cylindre contenant l'hormone avait glissé sur les bras latéraux les cachant ainsi à la vue du professionnel de santé. Cette situation ne nécessite pas d'autre intervention dès que l'intégrité du DIU retiré a été vérifiée. Les extrémités arrondies des bras latéraux empêchent généralement le cylindre de se détacher complètement des bras. <p>Enfants et adolescents La sécurité et l'efficacité de MIRENA n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. MIRENA n'a pas d'indication avant l'apparition des premières règles.</p> <p>Sujets âgés</p>

4.3. Contre-indications

- grossesse suspectée ou avérée ;
- infection pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ;
- infection génitale basse (cervicite, vaginite...) ;
- endométrite du post partum ;
- dysplasie cervicale ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;
- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ;
- affection maligne du col ou du corps utérin ;
- tumeur hormono-dépendante ;
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité à l'un des composants du dispositif ;
- thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MIRENA est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant la pose. Il est impératif que la pose soit réalisée par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA. La pose doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion.

L'indication de MIRENA devra être discutée, éventuellement après consultation spécialisée, dans les circonstances suivantes : migraine, hypertension artérielle, antécédent de pathologie artérielle sévère (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde).

Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé :

- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire.
- en cas de survenue ou de récurrence :
 - de céphalée exceptionnellement sévère,
 - d'ictère,
 - d'augmentation importante de la pression artérielle,
 - de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur hormono-dépendante, y compris cancer du sein,
 - de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,
 - d'une infection génitale haute.

MIRENA n'a pas d'indication chez la femme de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

MIRENA est contre-indiqué chez la femme atteinte d'affection hépatique aiguë ou de tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

MIRENA n'a pas été étudié chez la femme atteinte d'insuffisance rénale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Grossesse suspectée ou avérée ;
- Maladie inflammatoire pelvienne, en cours ou récurrente ;
- infection génitale basse (cervicite, vaginite...) ;
- endométrite du post-partum ;
- dysplasie cervicale ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;
- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ;
- affection maligne du col ou du corps utérin ;
- tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ;
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des excipients ;

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

MIRENA est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant l'insertion. Il est recommandé que l'insertion de MIRENA soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de MIRENA. L'insertion doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion.

L'indication de MIRENA devra être discutée, éventuellement après consultation spécialisée, dans les circonstances suivantes : migraine, hypertension artérielle, antécédent de pathologie artérielle sévère (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde).

Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé :

- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire.
- en cas de survenue ou de récurrence :
 - de céphalée exceptionnellement sévère,
 - d'ictère,
 - d'augmentation importante de la pression artérielle,
 - de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur sensible aux progestatifs, y compris cancer du sein,
 - de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,
 - d'une infection génitale haute,
 - d'évènement thromboembolique veineux aigu.

Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation peu importante, statistiquement non significative, du risque thromboembolique veineux chez des utilisatrices de progestatifs à faible dose.

MIRENA n'est pas recommandé chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse.

Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial.

MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.

Dans l'indication ménorragies :

- Un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer peut s'avérer nécessaire afin de compenser cette anémie.
- Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique, une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois.
- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : ~~traitement progestatif, destruction de l'endomètre par laser,~~ résection endométriale ou hystérectomie.

Examen médical/consultation

Avant l'insertion du dispositif, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables du dispositif. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse ou d'IST (infection sexuellement transmissible) doit être éliminée et les infections génitales devront être correctement traitées.

La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Le positionnement fundique de MIRENA est particulièrement important afin d'assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, afin d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait les instructions de pose devront être suivies soigneusement.

L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les épileptiques ont été observées.

Un suivi régulier de la patiente sera instauré : examen clinique pour inspection des fils et, si nécessaire, échographie pelvienne 4 à 6 semaines après l'insertion, puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.

MIRENA ne doit pas être utilisé en tant que contraception post coïtale.

Si des saignements irréguliers surviennent lors d'un traitement prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.

MIRENA ayant un effet sur le volume des règles, une augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

Oligo/aménorrhée

Une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître. Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et écartée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test

Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.

MIRENA n'est pas recommandé chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à un risque d'endocardite infectieuse.

Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial ; se reporter à la section Examen médical / consultation, en rubrique 4.4.

Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de MIRENA atteintes de diabète.

MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.

Dans l'indication ménorragies :

- Un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer peut s'avérer nécessaire afin de compenser cette anémie.
- Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique et une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois.
- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : autres traitements médicaux, résection endométriale ou hystérectomie.

Examen médical/consultation :

Avant l'insertion, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques (y compris les signes et symptômes de ces risques tels que décrits dans la notice) et des effets indésirables de MIRENA. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse doit être éliminée (notamment par un test de grossesse), ainsi que toute éventualité d'IST (infection sexuellement transmissible). Les infections génitales devront être correctement traitées.

La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Le positionnement fundique de MIRENA est particulièrement important afin d'assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait les instructions d'insertion devront être suivies soigneusement.

L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; l'insertion peut également entraîner une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les patientes épileptiques.

Un suivi régulier de la patiente sera instauré : examen clinique pour inspection des fils et, si nécessaire, échographie pelvienne 4 à 6 semaines après l'insertion, puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.

MIRENA ne doit pas être utilisé en tant que contraception post-coïtale.

Si des saignements irréguliers surviennent lors d'un traitement prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.

MIRENA ayant un effet sur le volume des règles, une augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

Oligo/aménorrhée :

Une oligoménorrhée ou une aménorrhée ont été rapportées chez respectivement 57% et 16% des utilisatrices après un an d'utilisation. Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et écartée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.

Infections pelviennes :

de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.

Infections pelviennes

Un des facteurs de risques connu d'infection pelvienne est la multiplicité des partenaires sexuels. L'infection pelvienne peut avoir des conséquences graves qui peuvent retentir sur la fertilité et augmenter le risque de grossesses ectopiques.

Le DIU MIRENA doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une infection pelvienne évolutive ou récidivante.

Expulsions

L'expulsion partielle ou complète du dispositif intra-utérin peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi toutefois passer totalement inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif. En cas d'expulsion partielle l'efficacité du dispositif peut être diminuée.

Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé lors de la même consultation.

Perforations

Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare. Il survient généralement lors de l'insertion. Si la pose a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou que des douleurs apparaissent à distance de la pose, il faudra s'assurer du bon positionnement de MIRENA dans la cavité utérine (par échographie notamment). En cas de perforation, le DIU doit être retiré.

En cas d'insertion en post partum, chez des femmes qui allaitent et chez des femmes ayant un utérus rétroversé fixé, le risque de perforation peut être augmenté.

Une perforation utérine peut être diagnostiquée lors de la mise en évidence d'une grossesse ou lors d'un accouchement.

Le tube inserteur permet d'éviter la contamination bactérienne de MIRENA lors de l'insertion et l'inserteur a été conçu afin de minimiser le risque d'infections. Chez les utilisatrices de DIU au cuivre, la fréquence des infections pelviennes est maximale le premier mois suivant l'insertion et diminue ensuite.

L'un des facteurs de risques connu d'infection pelvienne est la multiplicité des partenaires sexuels. L'infection pelvienne peut avoir des conséquences graves qui peuvent retentir sur la fertilité et augmenter le risque de grossesses ectopiques.

Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales. Ce type d'évènement est extrêmement rare.

MIRENA doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne évolutive ou récidivante, ou en cas d'infection aiguë sévère ne répondant pas au traitement en quelques jours.

Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.

Expulsions :

L'expulsion partielle ou complète du dispositif intra-utérin peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi toutefois passer totalement inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif. En cas d'expulsion partielle l'efficacité du dispositif peut être diminuée.

Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé lors de la même consultation.

Il convient d'expliquer à la patiente comment contrôler la présence des fils de MIRENA.

Perforations :

Dans certains cas, le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre ; l'efficacité de MIRENA peut alors être diminuée. Cet incident survient le plus souvent lors de l'insertion, mais il se peut qu'il ne soit décelé que plus tard.

Si l'insertion a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou apparaissent à distance de l'insertion, il faudra s'assurer du bon positionnement de MIRENA dans la cavité utérine, notamment par échographie, un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) pouvant ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle.

En cas de perforation, le DIU doit être retiré. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1 - 1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte MIRENA et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes paires)

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion	
Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % : 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % : 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)	
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % : 0,0-9,1 ; N = 608)	0,7 (IC à 95 % : 0,5-1,1 ;	

Grossesses ectopiques :

Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).

Il faut envisager l'éventualité d'une GEU, en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique.

Le taux de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de MIRENA est d'environ 0,4 pour 100 années-femmes.

Le risque absolu de grossesse ectopique chez les utilisatrices de MIRENA est faible. Cependant si une femme développe une grossesse avec le MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse ectopique est augmenté.

Absence de fils :

Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être exclue. Cependant, il est possible que les fils soient seulement remontés dans l'utérus ou le canal cervical ; ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. S'ils n'ont pas été trouvés, le DIU peut avoir été expulsé. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif. En cas d'échec de l'échographie ou en cas d'impossibilité d'y recourir, MIRENA peut être localisé grâce aux rayons X. Dans le cas où MIRENA devrait être retiré il peut être ôté à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical peut être nécessaire.

Atrésie folliculaire

L'effet contraceptif du dispositif est principalement dû à son effet local et la plupart des utilisatrices de MIRENA conservent des cycles ovulatoires. L'atrésie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre. Des follicules de grande taille sont observés chez environ 12 % des utilisatrices.

Ces follicules ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, ils disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé. L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Examen médical/consultation » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Une perforation utérine peut être diagnostiquée lors de la mise en évidence d'une grossesse ou lors d'un accouchement.

Grossesses extra-utérines :

Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).

Il faut envisager l'éventualité d'une GEU, en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique.

Le risque absolu de grossesse extra-utérine chez les utilisatrices de MIRENA est faible car la probabilité d'une grossesse est réduite par rapport aux femmes n'utilisant aucune contraception.

Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative, avec une période d'observation d'un an, le taux de grossesse extra-utérine observé avec MIRENA a été de 0,02 %. Lors des essais cliniques, la fréquence absolue de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de MIRENA a été d'environ 0,1 % par an, comparé à 0,3 - 0,5 % par an chez les femmes n'utilisant pas de contraception.

Cependant si une femme développe une grossesse avec le MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté.

Absence de fils :

Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être exclue. Cependant, les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement à l'aide d'un instrument approprié. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif. En cas d'échec de l'échographie ou en cas d'impossibilité d'y recourir, MIRENA peut être localisé grâce aux rayons X. Dans le cas où MIRENA devrait être retiré il peut être ôté à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire.

Follicules de grande taille :

L'effet contraceptif du dispositif étant principalement dû à son effet local, des cycles ovulatoires avec rupture des follicules sont généralement observés chez les femmes en âge de procréer. L'atrésie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre.

Les follicules de grande taille ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. Des cas de kystes ovariens ont été rapportés comme effet indésirable chez environ 7% des utilisatrices. La plupart des follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, les kystes ovariens disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré une légère augmentation du risque (risque relatif = 1,24) de diagnostic d'un cancer du sein chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Risque lié au DIU :

En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine, le retrait du DIU est conseillé s'il est réalisable. Ce retrait peut provoquer une fausse couche.

Le maintien du dispositif intra-utérin au cours de la grossesse ne justifie pas une interruption de celle-ci.

Le maintien du dispositif intra-utérin peut augmenter le risque de complications obstétricales (infection, fausse couche, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré).

Si le DIU n'a pas été retiré, le déroulement de la grossesse doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Risque lié au lévonorgestrel :

[...]

Allaitement :

Une dose très faible de lévonorgestrel (0,1%) passe dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur la croissance et le développement du nourrisson n'a été rapporté après la pose de MIRENA 6 à 8 semaines après l'accouchement. Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement.

4.8. Effets indésirables

(COC). L'augmentation de ce risque disparaît dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de cas diagnostiqués de cancer du sein chez les femmes utilisant actuellement un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes utilisant un contraceptif uniquement progestatif est potentiellement similaire à celui associé aux COCs.

Cependant, pour les contraceptifs uniquement progestatifs, les preuves sont basées sur des populations plus petites et sont donc moins concluantes qu'avec les COCs.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs d'enzymes métaboliques, comme les enzymes du cytochrome P450. Il s'agit notamment des anti-convulsivants (par exemple le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine), et des anti-infectieux (par exemple la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz). L'influence de ces médicaments sur l'efficacité contraceptive de MIRENA n'est pas connue, mais on peut penser qu'elle n'a pas d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'utilisation de MIRENA est contre-indiquée lorsqu'une grossesse est suspectée ou avérée.

Risque lié au DIU :

En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue.

En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peuvent provoquer un avortement. Si le dispositif ne peut pas être retiré délicatement, une interruption de grossesse peut être envisagée. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée du risque de naissance prématurée du bébé et de ses conséquences pour l'enfant.

Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La patiente doit recevoir pour instruction de signaler tous les symptômes évocateurs de complications gestationnelles, tels que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

Risque lié au lévonorgestrel :

[...]

Étant donnée la forte efficacité contraceptive du système, l'expérience clinique concernant l'issue de grossesses sous traitement par MIRENA est limitée. Les femmes doivent être informées qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre des anomalies congénitales et l'utilisation de MIRENA lorsqu'une grossesse a été menée à terme avec le maintien en place de MIRENA.

Allaitement :

La dose et les concentrations sanguines quotidiennes de lévonorgestrel sont plus faibles avec MIRENA qu'avec n'importe quel autre contraceptif hormonal, bien que la présence de lévonorgestrel ait été mise en évidence dans le lait maternel.

Une dose de lévonorgestrel d'environ 0,1 % passe dans le lait maternel.

Aucun effet délétère sur la croissance et le développement du nourrisson n'a été rapporté après l'insertion de MIRENA 6 semaines après l'accouchement.

Les méthodes uniquement progestatives ne semblent pas avoir d'impact sur la quantité ni sur la qualité du lait maternel. Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement

Fertilité :

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la mise en place du DIU ; ces effets disparaissent ensuite au cours du temps.

Aux effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi », s'ajoutent les effets indésirables ci-dessous qui ont été rapportés chez des femmes utilisant MIRENA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 10 % des utilisatrices) sont des saignements génitaux à type de spottings, une oligoménorrhée, une aménorrhée, ou des kystes ovariens fonctionnels.

La fréquence des saignements prolongés et des spottings diminue au cours des premiers mois de traitement.

La fréquence des kystes ovariens fonctionnels dépend de la méthode de diagnostic utilisée. Dans les essais cliniques des follicules de grande taille ont été diagnostiqués chez 12% à 31 % des femmes. La plupart des follicules sont asymptomatiques et disparaissent dans les 3 mois.

Des cas de cancer du sein ont été rapportés.

Des cas de grossesse extra-utérine ont été rapportés peu fréquemment d'après les données de pharmacovigilance.

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables classés selon la classification système-organe MedDRA Version 9.1. Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Classification Système-Organe	Fréquent ≥ 1 % à < 10 %	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1%
Affections psychiatriques	Dépression Nervosité Baisse de la libido	Modification de l'humeur	
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Nausées	Ballonnement abdominal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Hirsutisme Prurit Eczéma	Rash Urticaire

L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité.

4.8. Effets indésirables

La plupart des femmes connaissent des changements de leur cycle menstruel après l'insertion de MIRENA. Pendant les 90 premiers jours après l'insertion de MIRENA, des saignements prolongés et des saignements irréguliers apparaissent respectivement chez 22 % et 67 % des utilisatrices ; ces taux diminuent pour atteindre 3 % et 19 %, respectivement, à la fin de la première année. En parallèle, une aménorrhée et une oligoménorrhée apparaissent respectivement dans 0 % et 11 % des cas au cours des 90 premiers jours, augmentant respectivement à 16 % et 57 % à la fin de la première année d'utilisation.

Les fréquences des effets indésirables rapportés pour MIRENA sont reprises dans le tableau ci-dessous. Les fréquences y sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) et fréquence non déterminée.

Ce tableau décrit les effets indésirables par classe de système-organe selon la classification MedDRA.

Les fréquences correspondent aux incidences brutes observées au cours des essais cliniques incluant 5091 femmes et 12 101 années-femmes.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Classification Système-Organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence non déterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)					Cancer du sein – voir rubrique 4.4.
Infections et infestations					Septicémie (y compris septicémie à streptocoques du groupe A) – voir rubrique 4.4.
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité y compris rash, urticaire et œdème de Quincke
Affections psychiatriques		Humeur dépressive / Dépression Nervosité Baisse de la libido			
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine			
Affections	Douleurs	Nausées			

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales			gastro-intestinales	abdominales/ pelviennes Distension abdominale						
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes Dysménorrhée Leucorrhée Vulvo-vaginite Tension mammaire Douleur mammaire Expulsion du DIU	Infection pelvienne Endométriose Cervicite/ Modification bénigne du frottis	Perforation utérine	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Hirsutisme	Alopécie Chloasma Hyperpigmentation de la peau Prurit Eczéma				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème		Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales					
Investigations	Prise de poids			Affections des organes de reproduction et du sein	Modification des saignements y compris augmentation ou diminution des règles, spotting, oligoménorrhée et aménorrhées Vulvo-vaginite Leucorrhée	Kystes ovariens Dysménorrhée Douleur mammaire Expulsion du DIU (complète ou partielle)	Infection pelvienne Endométrite Cervicite Modification bénigne du frottis	Perforation utérine*			
				Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème				
				Investigations		Prise de poids		Augmentation de la pression artérielle			
<p>[...]</p> <p>* Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement (voir la rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté. - Les fils de retrait peuvent être ressentis par le partenaire lors des rapports sexuels. - Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec l'insertion ou le retrait de MIRENA : douleurs, saignements, réaction vasovagale avec vertiges ou syncope. La pose ou le retrait de MIRENA peut provoquer également une crise convulsive chez les patientes épileptiques. <p>[...]</p>											
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES											

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Le taux d'échec (indice de Pearl) est de 0,2 pour 100 années-femmes et le taux d'échec cumulatif est d'environ 0,7% à 5 ans. L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. Le taux d'échec prend aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non-décelées. Une efficacité contraceptive **semblable** a été observée dans une étude post-marketing incluant plus de 17000 femmes sous MIRENA (âge moyen : 40 ans). MIRENA ne nécessitant pas une prise journalière, les taux de grossesse en « utilisation habituelle » sont semblables à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).

L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité. Environ 80% des femmes qui désirent une grossesse sont enceintes dans les 12 mois qui suivent le retrait du DIU.

MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles. **Au bout de trois mois d'utilisation**, les saignements menstruels diminuent de **88 % chez les femmes ayant des ménorragies**. Chez ces patientes, suite à la réduction des saignements, on note une augmentation du taux d'hémoglobine sanguine.

La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAYER SANTE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. Le taux d'échec (indice de Pearl) **à 1 an était** de 0,2 pour 100 années-femmes et le taux d'échec cumulatif était d'environ 0,7 % à 5 ans. Le taux d'échec prend aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non-décelées. Une efficacité contraceptive **similaire** a été observée **lors d'une** étude post-marketing incluant plus de 17000 femmes sous MIRENA (âge moyen : 40 ans). MIRENA ne nécessitant pas une prise journalière, les taux de grossesse en « utilisation habituelle » sont semblables à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).

L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité. Environ 80% des femmes qui désirent une grossesse sont enceintes dans les 12 mois qui suivent le retrait du DIU.

MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles.

Chez les femmes souffrant de ménorragies, les saignements menstruels diminuent de **62-94 % au bout de trois mois d'utilisation et de 71-95% au bout de 6 mois d'utilisation**. Chez ces patientes, suite à la réduction des saignements, on note une augmentation du taux d'hémoglobine sanguine.

La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAYER HEALTHCARE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS