

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****13 décembre 2017**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 13 décembre 2017.*

lévonorgestrel**KYLEENA 19,5 mg, système de diffusion intra-utérin****B/1 (CIP : 34009 300 947 5 4)**

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	G02BA03 (dispositif intra-utérin avec progestatif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Contraception pour une durée maximale de 5 ans »

SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM
ASMR	KYLEENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents que sont MIRENA et JAYDESS.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26 juillet 2017 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2017 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 autres médicaments gynécologiques G02B contraceptifs à usage local G02BA contraceptifs intra-utérins G02BA03 dispositif intra utérin en plastique avec progestatif

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'un système intra-utérin libérant du lévonorgestrel.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception pour une durée maximale de 5 ans. »

04 POSOLOGIE

« Après insertion dans la cavité utérine, KYLEENA est efficace pour une durée maximale de 5 ans.

Insertion et retrait/remplacement

Il est recommandé que la pose de KYLEENA soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de pose des SIU et/ou ayant reçu une formation à la technique de pose de KYLEENA.

KYLEENA doit être mis en place dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. KYLEENA peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quelle période du cycle. KYLEENA peut également être posé immédiatement après un avortement du premier trimestre.

Au cours du post-partum, le système ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

En cas d'insertion difficile, ou de douleurs ou de saignements anormaux, pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Un examen clinique peut ne pas suffire à exclure une perforation partielle.

KYLEENA se distingue des autres SIU par l'association de la visibilité de son anneau d'argent à l'échographie et de la couleur bleue des fils de retrait. La structure en T de KYLEENA contient du sulfate de baryum, ce qui permet de rendre le système visible à la radiographie.

Le retrait de KYLEENA est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais si la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Le système doit être retiré au plus tard à la fin de la cinquième année. Si la patiente souhaite continuer d'utiliser la même méthode, un nouveau système peut être posé immédiatement après le retrait de l'ancien système.

Si une grossesse n'est pas souhaitée, le système doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel s'il persiste un cycle menstruel. Si le système est retiré à un autre moment du cycle ou que la patiente n'a pas de règles régulières, et si elle a eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente, l'efficacité contraceptive n'est pas assurée. Pour assurer une contraception continue, le nouveau système, doit être inséré immédiatement après le retrait ou une méthode alternative de contraception doit avoir été initiée.

Après le retrait de KYLEENA, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Patientes âgées

KYLEENA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Insuffisance hépatique

KYLEENA n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique. L'utilisation de KYLEENA est contre-indiquée chez les femmes présentant une affection hépatique aiguë ou une tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

KYLEENA n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée avant la ménarche. Pour les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les adolescentes, voir rubrique 5.1.

Mode d'administration

L'insertion de KYLEENA doit être effectuée par un professionnel de santé, dans des conditions d'asepsie.

KYLEENA est conditionné sous emballage stérile, intégré à un inserteur qui permet sa mise en place d'une seule main. L'emballage ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Ne pas restériliser. Tel qu'il est fourni, KYLEENA est à usage unique strict. Ne pas l'utiliser si l'emballage thermoformé est endommagé ou ouvert. Ne pas insérer le système après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'emballage thermoformé après EXP.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

KYLEENA est fourni avec une carte patiente de suivi à l'intérieur de l'étui carton. Remplissez la carte patiente et remettez-la à la patiente après l'insertion. »

05 BESOIN MEDICAL

La fiche mémo de la HAS « contraception chez la femme adulte en âge de procréer »¹ a énuméré les méthodes contraceptives disponibles :

« Les méthodes ci-après sont présentées dans l'ordre adopté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cette présentation ne préjuge en rien de leur niveau d'efficacité, ni de leur fréquence d'utilisation en France :

- Méthodes hormonales estroprogestatives (pilule, anneau vaginal, patch transdermique)
- Méthodes hormonales progestatives (pilule, implant sous-cutané, injection intramusculaire)
- Dispositifs intra-utérins (DIU au cuivre et au lévonorgestrel [LNG])
- Méthodes barrières (préservatifs masculins et féminins, diaphragme et cape cervicale, spermicides)
- Méthodes naturelles (retrait, méthodes d'abstinence périodique et d'auto-observation)

¹https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraceptionadulte-procreer-060215.

- Méthodes de stérilisation

Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Il est donc nécessaire d'associer un préservatif à toute autre méthode contraceptive si une protection contre les IST/sida est recherchée.²».

Le dosage de KYLEENA (19,5 mg) est intermédiaire entre celui des deux autres DIU au lévonorgestrel déjà disponibles : les spécialités MIRENA (52 mg) et JAYDESS (13,5 mg).

Au regard des nombreuses alternatives contraceptives déjà existantes, le besoin médical est couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

▸ Autres systèmes intra-utérin libérant du lévonorgestrel :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MIRENA 52 mg (lévonorgestrel) <i>Bayer Santé</i>	Oui	- Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017	Important	ASMR V par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre.	Oui
JAYDESS 13,5 mg (lévonorgestrel) <i>Bayer Santé</i>	Oui	« Contraception pour une durée maximale de 3 ans »	06/11/2013	Important	Etant donné l'absence d'avantage démontré par rapport aux autres dispositifs intra-utérins en termes d'efficacité et de tolérance, JAYDESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie contraceptive.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La commission de la Transparence a situé MIRENA et JAYDESS en 2^{ème} intention après les dispositifs intra-utérins au cuivre (avis du 8/02/2017 et du 06/11/2013). D'après leur RCP, MIRENA et JAYDESS ne sont pas des méthodes de contraception de première intention chez les nullipares.

² HAS, Fiche Mémo, Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG), version de juillet 2013 mise à jour en janvier 2015

► Autres méthodes contraceptives de longue durée d'action :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NEXPLANON (étonogestrel) MSD FRANCE	Oui	Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.	16/09/ 2015	Important	Avis du 06/10/1999 : 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.	Oui
DEPO- PROVERA (médroxy progestérone) PFIZER	Oui	Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives	03/06/ 2015 RI	Important	ND	Oui

RI : renouvellement d'inscription

NEXPLANON (ex IMPLANON) :

Dans son avis du 16/09/2015 la commission de la Transparence a situé cette spécialité en 2^{ème} 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

06.2 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, de DEPO-PROVERA dans la stratégie contraceptive, les comparateurs pertinents de KYLEENA sont les DIU au cuivre et les autres DIU libérant du lévonorgestel : MIRENA et JAYDESS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Populations Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Partiellement remboursé chez les femmes âgées de 18 à 20 ans, avec un co-paiement de 10€. entièrement remboursé chez les femmes de moins de 18 ans.
Autriche	Non	
Belgique	Oui	Femmes de moins de 21 ans
Canada	Non	
Danemark	Non	
Etats-Unis	Oui	
Finlande	Non*	
Italie	Non	
Norvège	Non	
Slovénie	Non	
Suède	Oui	
Suisse	Non	

* : la contraception n'est pas remboursée en Finlande

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 rapports d'études non publiés :

- Une étude de recherche de dose (A46796), ayant comparé KYLEENA (libérant 16 µg/24h de lévonorgestrel *in vitro*) et SIU-LNG 12 (12 µg/24h, d'une longueur inférieure de 2 mm au SIU commercialisé : JAYDESS) à MIRENA (20 µg/24h) pendant 3 ans de traitement.
- Une étude (A52238) ayant comparé l'efficacité et la sécurité de JAYDESS à celles de KYLEENA pendant 3 ans de traitement.
- Une étude (PH-37274), extension de l'étude A52238, ayant évalué la sécurité d'emploi, et l'efficacité de KYLEENA à 5 ans.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude A46796

8.1.1.1 Description de l'étude

Référence	Etude A46796
Type de l'étude	Etude ouverte randomisée (1,1,1) en 3 groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Du 19/04/2005 au 09/12/2008
Objectif de l'étude	Etude de recherche de dose ayant étudié l'efficacité et la sécurité de deux systèmes intra-utérins libérant <i>in vitro</i> 12 et 16 µg/24h de lévonorgestrel (SIU-LNG 12 et KYLEENA) et celles d'une spécialité de référence : MIRENA (20 µg/24h).
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - femmes en bonne santé ayant ou non été enceintes - âgées de 21 à 40 ans - nécessitant une contraception - ayant un utérus de taille normale à l'échographie - ayant des cycles réguliers de 21 à 35 <p>Principaux critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - grossesse, allaitement - accouchement, césarienne ou avortement depuis moins de 12 semaines - antécédents de grossesse extra-utérine - endométrite dans les 3 derniers mois, maladie inflammatoire pelvienne passée ou en cours, toute infection génitale en cours - saignement d'origine inconnue - anomalie de la cavité utérine
Cadre et lieu de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 37 centres de 5 pays, chez des patientes ambulatoires :: Finlande (16 centres), Suède (8 centres), Norvège (6 centres), Hongrie (4 centres) et Royaume Uni (3 centres).
Produits étudiés	<p>SIU-LNG 12 : système intra-utérin libérant initialement <i>in vitro</i> 12 µg/24h de lévonorgestrel, d'une longueur inférieure de 2 mm à JAYDESS</p> <p>KYLEENA : système intra-utérin libérant initialement <i>in vitro</i> 16 µg/24h de lévonorgestrel</p> <p>MIRENA : système intra-utérin libérant initialement <i>in vitro</i> 20 µg/24h de lévonorgestrel.</p> <p>Durée du traitement : 3 ans</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux de grossesses non désirées, estimé par l'indice de Pearl (nombre de grossesses observée pour 100 années-femmes), calculé sur l'ensemble des patientes ayant eu une insertion réussie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indice de Pearl ajusté prenant en compte la durée de pose jusqu'à la dernière évaluation où le DIU était en place, - Indice de Pearl non ajusté prenant en compte la durée de pose jusqu'au retrait ou l'expulsion du DIU
Critère de jugement secondaire	Saignements vaginaux (notés par les patientes sur un calendrier). La durée des saignements a été calculée pour chaque patiente et pour chaque période de référence de 90 jours.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure 230 patientes par groupe
Méthode de randomisation	Randomisation 1,1,1. Enveloppes individuelles scellées
Méthode d'analyse des résultats	Il n'était pas prévu de comparaison directe entre les groupes.

8.1.1.2 Résultats

Il y a eu 4 échecs d'insertion, 2 (0,78%) dans le groupe MIRENA, 1 dans chacun des 2 autres groupes (0,42% et 0,41%).

► Caractéristiques des patientes

Tableau 1 : principales caractéristiques des patientes* à l'inclusion.

	SIU-LNG 12 (n=239)	KYLEENA (n=245)	MIRENA (n=254)
Age moyen (ans) (Min-Max)	32,2 (20-40)	32,1 (21-41)	32,0 (21-40)
IMC (Kg/m ²) moyen	24,0	24,7	24,4
Nombre moyen de grossesses (Min-Max)	2,2 (0-8)	2,1 (0-6)	2,2 (0-9)
Nullipares n (%)	52 (21,8)	49 (20,0)	58 (22,8)

* : patientes ayant eu une insertion réussie ; IMC : indice de masse corporelle ;

Tableau 2 : répartition des patientes en cours d'étude :

	SIU-LNG 12	KYLEENA	MIRENA
Patientes randomisées (n)	240	246	256
Patientes ayant eu une insertion (n)	239	245	254
Patientes ayant commencé la 2 ^{ème} année(n)	215	212	218
Patientes ayant commencé la 3 ^{ème} année(n)	187	189	193
Patientes ayant terminé la 3 ^{ème} année (n, %*)	174 (72,5)	174 (70,7)	182 (71,1)

* : % des patientes randomisées

► Critère principal d'efficacité

Tableau 3 : indice de Pearl

	SIU-LNG 12	KYLEENA	MIRENA
Exposition totale (années-femmes) †	601,7	611,5	627,9
Nombre de grossesses	1 (ectopique)	5 (dont 2 ectopiques,)	0
Indice de Pearl [IC 95%]	0,17 [0,00 ; 0,93]	0,82 [0,27 ; 1,92]	0,00 [0,00-0,59]

IC : intervalle de confiance ; † : prenant en compte le délai entre la pose et le retrait ou l'expulsion totale ;

► Critères secondaires d'efficacité : profil des saignements

Tableau 4 : durée moyenne (jours) des saignements/spottings

	SIU-LNG 12	KYLEENA	MIRENA
1ère période de 90 jours (n)	39,9 ± 18,7† (228)	39,2 ± 19,7† (241)	36,6 ± 19,8† (244)
Fin de la 3 ^{ème} année (n)	12,8 ± 10,7† (165)	10,6 ± 9,3† (169)	8,8 ± 8,6† (178)

† : écart-type

Tableau 5 : proportion de patientes ayant une aménorrhée

	SIU-LNG 12	KYLEENA	MIRENA
2ème période de 90 jours (n)	2,7% (225)	6,1% (230)	5,9% (239)
Fin de la 3 ^{ème} année (n)	12,7% (165)	18,9% (169)	23,6% (178)

8.1.2 Etude A52238

8.1.2.1 Description de l'étude

Référence	Etude A52238
Type de l'étude	Etude ouverte, randomisée (1,1) en 2 groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Du 20/08/2007 au 08/06/2015
Objectif de l'étude	Etudier l'efficacité et la sécurité de KYLEENA et celle de JAYDESS
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - femmes en bonne santé - âgées de 18 à 35 ans - nécessitant une contraception - ayant des cycles réguliers de 21 à 35 jours <p>Principaux critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - grossesse, allaitement - accouchement, césarienne ou avortement depuis moins de 6 semaines - antécédents de grossesse extra-utérine - endométrite dans les 3 derniers mois, maladie inflammatoire pelvienne passée ou en cours, toute infection génitale en cours - saignement d'origine inconnue - anomalie de l'utérus ou de la cavité utérine - antécédent de thrombose veineuse ou thrombose veineuse en cours - hypertension artérielle ne répondant pas au traitement : pression systolique > 140 mm Hg ou diastolique > 90 mmHg. - Maladie ou antécédent de maladie hépatique sévère y compris les tumeurs bénignes ou malignes
Cadre et lieu de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 138 centres de 11 pays, chez des patientes ambulatoires : Argentine (5), Canada (13), Chili (3), Finlande (15), France (8), Hongrie (8), Mexique (4), Pays Bas (9), Norvège (5), Suède (11), USA (57)
Produits étudiés	JAYDESS : système intra-utérin libérant initialement in vitro 12 µg/24h de lévonorgestrel. KYLEENA : système intra-utérin libérant initialement in vitro 16 µg/24h de lévonorgestrel Durée du traitement : 3 ans
Critère de jugement principal	Taux de grossesses non désirées, estimé par l'indice de Pearl (nombre de grossesses observée pour 100 années-femmes). Cet indice de Pearl a été calculé sur l'ensemble des patientes ayant eu une tentative d'insertion.
Critère de jugement secondaire	Saignements vaginaux (notés par les patientes sur un calendrier). La durée des saignements a été calculée pour chaque patiente et pour chaque période de référence de 90 jours.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure 1 410 patientes par groupe
Méthode de randomisation	Randomisation 1,1. Enveloppes individuelles scellées
Méthode d'analyse des résultats	Il n'était pas prévu de comparaison directe entre les groupes

8.1.2.2 Résultats

Il y a eu 6 (0,42%) échecs d'insertion dans le groupe JAYDESS et 7 (0,48%) dans le groupe KYLEENA.

► Caractéristiques des patientes

Tableau 6 : principales caractéristiques à l'inclusion :

	JAYDESS (n=1432)	KYLEENA (n=1452)
Age moyen (ans) (Min-Max)	27,2 (18-35)	21,7 (18-35)
IMC (Kg/m ²) moyen	25,3	25,3
Nullipares n (%)	556 (38,8)	574 (39,5)

IMC : indice de masse corporelle ;

Tableau 7 : répartition des patientes en cours d'étude :

	JAYDESS	KYLEENA
Patientes randomisées et ayant eu une tentative d'insertion (n)	1432	1452
Patientes ayant eu une insertion (n)	1426	1445
Patientes ayant commencé la 2 ^{ème} année(n)	1166	1206
Patientes ayant commencé la 3 ^{ème} année(n)	963	1012
Patientes ayant terminé la 3 ^{ème} année (n, %*)	819 (57,2)	870 (59,9)

* : % des patientes randomisées

► Critère principal d'efficacité

Tableau 8 : indice de Pearl

	JAYDESS (n=1432)	KYLEENA (n=1452)
Exposition totale (années-femmes) †	3217,0	3352
Exposition pertinente‡ (années-femmes)	3063,7	3222,1
Nombre de grossesses	10 (dont 3 ectopiques)	10 (dont 7 ectopiques,)
Indice de Pearl [IC 95%]	0,33 [0,16 ; 0,60]	0,31 [0,15 ; 0,57]

IC : intervalle de confiance ; † : prenant en compte le délai entre la pose et le retrait ou l'expulsion totale ; ‡ : exposition totale moins la durée pendant laquelle une contraception supplémentaire a été utilisée ou des hormones sexuelles ont été prises ;

► Critères secondaires d'efficacité : profil des saignements

Tableau 9 : durée moyenne (en jours) des saignements/spottings

	JAYDESS	KYLEENA
1 ^{ère} période de 90 jours (n)	40,9 ± 19,1† (1322)	39,7 ± 19,2† (1348)
Fin de la 3 ^{ème} année (n)	13,4 ± 9,9† (770)	10,2 ± 9,5† (819)

† : écart-type

Tableau 10 : proportion de patientes ayant une aménorrhée

	JAYDESS	KYLEENA
2 ^{ème} période de 90 jours (n)	3,1% (1262)	5,2% (n=1300)
Fin de la 3 ^{ème} année (n)	11,4% (770)	20,8% (n=819)

8.1.3 Etude PH 37274 extension de l'étude A52238

8.1.3.1 Description de l'étude

Référence	Etude PH 37274
Type de l'étude	Etude ouverte non comparative, extension de 2 ans supplémentaires du groupe traité par KYLEENA dans l'étude A52238
Date et durée de l'étude	Fin de l'étude : 07/06/2013
Objectif de l'étude	Etudier la tolérance et l'efficacité de KYLEENA jusqu'à 5 ans d'utilisation.
METHODE	
Critères de sélection	Patientes ayant participé à l'étude A52238 dans le groupe KYLEENA (pendant 3 ans) et acceptant d'utiliser le même DIU pendant 2 ans supplémentaires, soit 5 ans au total.
Cadre et lieu de l'étude	109 centres dans 11 pays ont participé à la phase d'extension : Argentine (5), Canada (13), Chili (3), Finlande (15), France (8), Hongrie (8), Mexique (4), Pays Bas (9), Norvège (5), Suède (11), USA (57)
Produits étudiés	KYLEENA, SIU libérant initialement 16 µg/24h in vitro.
Critère de jugement principal	Taux de grossesses non désirées, estimé par l'indice de Pearl (nombre de grossesses observée pour 100 années-femmes). L'indice de Pearl a été calculé sur l'ensemble des patientes ayant eu une tentative d'insertion de KYLEENA.
Critère de jugement secondaire	Saignements vaginaux (notés par les patientes sur un calendrier)

8.1.3.2 Résultats

Parmi les 870 patientes ayant terminé l'étude A52238, 707 ont été incluses dans la phase d'extension PH 37274 et 550 ont terminé l'étude (5 ans).

► Caractéristiques des patientes

Tableau 11 : principales caractéristiques à l'inclusion :

	KYLEENA (n=707)
Age moyen (ans) (Min-Max)	27,6 (18-35)
IMC (Kg/m ²) moyen	25,1 ± 5,3
Nullipares n (%)	262 (37,1%)

IMC : indice de masse corporelle ;

► Critère principal d'efficacité

Tableau 12 : indice de Pearl

	KYLEENA (n=707)
Exposition totale (années-femmes) †	4606,7
Exposition pertinente‡ (années-femmes)	4434,5
Nombre de grossesses	13 (8 extra-utérines)
Indice de Pearl [IC 95%]	0,29 [0,16; 0,50]

IC : intervalle de confiance ; † : prenant en compte le délai entre la pose et le retrait ou l'expulsion totale ; ‡ : exposition totale moins la durée pendant laquelle une contraception supplémentaire a été utilisée ou des hormones sexuelles ont été prises ;

► Critères secondaires d'efficacité : profil des saignements

Tableau 13 : durée moyenne (en jours) des saignements/spottings

	KYLEENA
1 ^{ère} période de 90 jours (n)	39,7 ± 19,2† (1348)
Fin de la 5 ^{ème} année (n)	9,3 ± 8,8† (531)

† : écart-type

Tableau 14 : proportion de patientes ayant une aménorrhée

	KYLEENA
1 ^{ère} période de 90 jours (n)	0,2% (1348)
Fin de la 5 ^{ème} année (n)	22,6% (531)

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude A46796

Tableau 15: incidence des événements indésirables

	SIU-LNG 12 (n=239)	KYLEENA (n=245)	MIRENA (n=254)
Au moins 1 événement indésirable - n, (%)	208 (87.0%)	220 (89.8%)	232 (91.3%)
Événement indésirable lié au traitement- n, (%)	162 (67.8%)	163 (66.5%)	184 (72.4%)
Événements indésirables graves - n, (%)	12 (5.0%)	12 (4.9%)	16 (6.3%)
Arrêts de traitement liés à un événement indésirable -n, (%)	42 (17.5%)	46 (18.8%)	48 (18.9%)

Les événements indésirables graves considérés comme liés au traitement (relation possible, probable ou certaine) ont été :

- dans le groupe SIU-LNG 12, 1 adhésiolyse et 1 grossesse extra-utérine.
- dans le groupe KYLEENA, 2 grossesses extra-utérines et 1 avortement spontané. Un cas de maladie inflammatoire pelvienne a été attribué au processus de pose et non au DIU lui-même.
- dans le groupe MIRENA, 4 kystes ovariens et un saignement vaginal aigu sévère.

Tableau 16 : événements indésirables les plus fréquents

	SIU-LNG 12 (n=239)	KYLEENA (n=245)	MIRENA (n=254)
Céphalée - n, (%)	63 (26,4%)	63 (25,7%)	82 (32,3%)
acné- n, (%)	64 (26,8%)	61 (24,9%)	73 (28,7%)
Tension mammaire- n, (%)	52 (21,8%)	52 (20,8%)	62 (24,4%)
tension abdominale	40 (16,7%)	49 (20,0%)	50 (19,7%)
troubles de l'humeur- n, (%)	43 (18,0%)	30 (12,2%)	38 (15,0%)
kyste ovarien- n, (%)	21 (8,8%)	24 (9,8%)	64 (25,2%)
prise de poids - n, (%)s	38 (15,9%)	39 (15,9%)	31 (12,2%)

Il y a eu 1 expulsion partielle (0,4%) dans le groupe SIU-LNG 12, 5 expulsions dont 3 totales et 2 partielles (2,04%) dans le groupe KYLEENA et 4 expulsions partielles (1,6%) dans le groupe MIRENA. Les expulsions sont survenues à différents moments de l'étude sans tendance particulière par rapport au moment de la pose. Il n'y a pas eu de perforation utérine.

8.2.2 Etude A52238

Tableau 17 : incidence des événements indésirables

	JAYDESS (n=1432)	KYLEENA (n=1452)
Au moins 1 événement indésirable -n, (%)	1194 (83.4%)	1246 (85.8%)
Événement indésirable lié au traitement - n, (%)	710 (49.6%)	756 (52.1%)
Événements indésirables graves - n, (%)	241 (16.8%)	260 (17,9%)
Arrêts de traitement lié à un événement indésirable- n, (%)	319 (22,3%)	290 (20.0%)

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des kystes ovariens (kystes non fonctionnels et/ou de diamètre > 3 cm à l'échographie) (20,9 % dans le groupe KYLEENA versus 13,0% dans le groupe JAYDESS), l'acné (11,6% versus 11,4%), les infections urinaires (10,0% versus 11,0%), les céphalées (9,4% versus 9,3%), la dysménorrhée (7,4% versus 9,1%).

Les événements indésirables graves considérés comme liés au traitement (relation possible, probable ou certaine) ont été :

- Dans le groupe JAYDESS : 2 grossesses extra-utérines, 2 maladies inflammatoires pelviennes, 1 douleur abdominale, 1 abcès tubo-ovarien, 1 avortement spontané, 1 décollement prématuré du placenta, 1 kyste ovarien hémorragique et 1 rompu.
- Dans le groupe KYLEENA : 7 grossesses extra-utérines dont 1 rompue, 4 maladies inflammatoires pelviennes, 2 douleurs abdominales, 1 dislocation du dispositif avec perforation myométriale partielle, 1 avortement spontané, 1 kyste ovarien

Une expulsion complète ou partielle est survenue chez 3,7% (53/1426) des femmes dans le groupe JAYDESS et 3,2% (46/1445) des femmes dans le groupe KYLEENA. Les expulsions ont été plus nombreuses dans la première année suivant la pose. Une perforation utérine partielle est survenue dans le groupe KYLEENA.

Douze femmes ont eu une maladie inflammatoire pelvienne : 6 dans chaque groupe.

Un décès est survenu dans le groupe KYLEENA, considéré comme non imputable au traitement.

8.2.3 Etude A52238 et son extension PH 37274

Les données concernant KYLEENA dans le rapport de l'étude d'extension PH 37274 concernent l'ensemble des patientes ayant eu une insertion de ce DIU, à partir du début de l'étude A52238, y compris celles n'ayant pas participé à l'étude d'extension.

Tableau 18 : incidence des événements indésirables

	KYLEENA (n=1452)
Au moins 1 événement indésirable - n (88,6)(%)	1286
Événement indésirable lié au traitement - n (%)	803 (55,3)
Événements indésirables graves- n (%)	86 (5,9)
Événements indésirables graves lié au traitement - n (%)	19 (1,3)
Arrêts de traitement lié à un événement indésirable- n (%)	328 (22,6)
Décès* - n (%)	2 (0,1)

* : non liés au traitement.

La fréquence d'événements indésirables a diminué en cours d'étude de 73,7% (1070/1452) la première année à 45,3% (288/636) la 5^{ème} année.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des kystes ovariens (kystes non fonctionnels et/ou de diamètre > 3 cm à l'échographie) (23,3% ; n=338), acné (12,3% ; n=179), infections urinaires (11,5% ; n=167), vaginite bactérienne (10,3% ; n=150), céphalée (10,1% ; n=146), dysplasie cervicale (10,1% ; n=147), douleur pelvienne (9,1% ; n=132), mycose vulvovaginale (8,7% ; n=126), rhino-pharyngite (8,4% ; n=122), dysménorrhée (8,0% ; n=116).

Les événements les plus fréquents ayant entraîné un arrêt de traitement ont été des saignements (3,5% ; n=51), expulsions (3,0% ; n= 43), douleurs abdominales (3,0% ; n= 43), acné (1,9% ; n= 28).

Les événements graves les plus fréquents ont été des appendicites (0,6% ; n=8), grossesse extra-utérine (0,5%, n=8), douleur abdominale (0,3% ; n=4), syndrome inflammatoire pelvien (0,3% ; n=5), dépression (0,2% ; n=3).

Le pourcentage d'expulsions en 5 ans a été 3,7% (54/1445).

Trois patientes ont eu une perforation utérine.

8.2.4 Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un PBRER/PSUR (couvrant la période du 24/12/2015 au 23/12/2016) commun à trois dispositifs intra-utérins délivrant du lévonorgestrel : MIRENA, JAYDESS et KYLEENA qui a été mis sur le marché (aux USA) à partir d'octobre 2016.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

A titre d'information :

L'ANSM a publié le 16/11/2017 un point d'information³ sur la réévaluation des données de sécurité des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel MIRENA et JAYDESS consécutive à une augmentation du nombre des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés au dispositif intra-utérin MIRENA depuis mai 2017 (plus de 2 700 déclarations enregistrées entre le 15 mai et le 4 août 2017, dont 870 faisant mention de symptômes d'anxiété).

Dans ce cadre, une enquête de pharmacovigilance concernant les deux dispositifs intra-utérins hormonaux contenant du lévonorgestrel disponibles en France (MIRENA et JAYDESS) a été entreprise dont les résultats préliminaires ont été présentés au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 octobre 2017.

- JAYDESS : seules 67 déclarations d'effets indésirables ont été reçues depuis le début de sa commercialisation en 2014 en France (29 avant le 15 mai 2017 et 38 après cette date).
- MIRENA : depuis sa commercialisation en 1997 jusqu'au 15 mai 2017, 510 cas dont 272 cas graves ont été rapportés. Du 16 mai 2017 au 4 août 2017, 2 714 cas ont été signalés dont 1 789 rapportés comme graves par les femmes (déclarés comme ayant des conséquences sur leur vie familiale, professionnelle ou sociale), ; la plupart de ces effets indésirables déclarés étaient déjà connus et précisés dans la notice d'information

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Mirena-et-Jaydess-information-sur-la-reevaluation-des-donnees-de-securite-de-ces-dispositifs-intra-uterins-au-levonorgestrel-DIU-LNG-Point-d-information>

(céphalées, dépression, perte de cheveux, acné, douleurs abdominales, diminution de la libido, bouffées de chaleur, prise de poids). Des effets indésirables signalés seront ajoutés dans la notice d'information (asthénie, séborrhée). D'autres signaux (arthralgie (n=9), érythème noueux (n=6), psoriasis (n=3), hypertension intracrânienne (n=4)) feront l'objet d'investigations complémentaires dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance.

- Par ailleurs, les effets indésirables d'ordre psychiatrique des dispositifs intra-utérins contenant du lévonorgestrel, (dont l'anxiété), constatés dans différents pays européens, ont été évalués au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui a conclu, en novembre 2017, qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour établir un lien direct entre l'apparition de ces effets indésirables, notamment l'anxiété, et ces dispositifs intra-utérins.

08.3 Résumé & discussion

Le dossier déposé par le laboratoire comporte deux études ouvertes d'efficacité et de tolérance :

- Une étude (A46796) ayant étudié pendant 3 ans KYLEENA, MIRENA et un SIU (SIU-LNG 12) d'une longueur légèrement inférieure à JAYDESS, la version commercialisée de ce dispositif.
- Une étude (A52238) ayant étudié pendant 3 ans KYLEENA et JAYDESS, suivie d'une étude d'extension ouverte de 2 ans avec KYLEENA seul.

Ces études n'ont pas comporté de tests statistiques comparatifs d'efficacité entre groupes.

Dans la première étude, l'indice de Pearl de KYLEENA était 0,82 [0,27 ; 1,92] ; celui de MIRENA 0,00 [0,00-0,59].

Dans la deuxième étude l'indice de Pearl de KYLEENA était 0,31 [0,15 ; 0,57], celui de JAYDESS 0,33 [0,16 ; 0,60].

L'indice de PEARL de KYLEENA pour les patientes incluses dans l'étude d'extension a été 0,29 [0,16 ; 0,50] pour 5 ans de contraception.

La durée des saignements par période de 90 jours a diminué au cours de chacune des études pour atteindre à 3 ans une moyenne de 10,6 jours avec KYLEENA et de 8,8 jours avec MIRENA dans la première étude, de 10,2 jours avec KYLEENA et 13,4 jours avec JAYDESS dans la seconde, et à 5 ans 9,3 jours avec KYLEENA à la fin de l'étude d'extension.

Le pourcentage de patientes ayant une aménorrhée par périodes de 90 jours a augmenté en cours d'étude pour atteindre 18,9% avec KYLEENA et 23,6% pour MIRENA à la fin de la première étude, 11,4% avec JAYDESS et 20,8% avec KYLEENA à la fin de la seconde et 22,6% à la fin de l'étude d'extension avec KYLEENA.

Dans l'étude A46796, les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalée, acné, tension mammaire, tension abdominale, troubles de l'humeur, - kyste ovarien ; leur fréquence a été similaire dans les 3 groupes excepté les kystes ovariens, plus fréquents dans le groupe MIRENA.

Dans l'étude A52238, les événements indésirables les plus fréquents ont été : kyste ovarien, acné, infection urinaire, céphalée, dysménorrhée ; leur fréquence a été similaire dans les 2 groupes excepté les kystes ovariens, plus fréquents dans le groupe KYLEENA.

Au total.

- Sur le plan de l'efficacité, au cours d'études comparatives ouvertes d'une durée de 3 ans n'ayant pas inclus de tests statistiques, l'indice de PEARL observé avec KYLEENA a été 0,82 et 0,00 avec MIRENA dans une étude de faible effectif ; dans une autre étude d'effectif plus important, l'indice de Pearl observé avec KYLEENA a été 0,31 et celui observé avec JAYDESS 0,33.

La durée observée des saignements par période de 90 jours à la fin des 3 ans d'étude a été similaire entre les groupes ayant reçu KYLEENA, MIRENA et JAYDESS. Le pourcentage de patientes ayant une aménorrhée après 3 ans a été similaire pour MIRENA et KYLEENA, plus élevé avec KYLEENA qu'avec JAYDESS

- Les événements indésirables observés dans les deux études ont été similaires en nature et en fréquence entre les groupes de traitement.

08.4 Programme d'études

Sans objet

09 PLACE DANS LA STRATEGIE CONTRACEPTIVE

La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications^{4,5}.

La Commission de la transparence a situé deux autres dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel (MIRENA et JAYDESS) en deuxième intention, après les dispositifs intra-utérins au cuivre^{6,7}.

En conséquence, KYLEENA, dont les comparateurs au cours des études cliniques ont été MIRENA et JAYDESS, est un moyen contraceptif de deuxième intention, après les dispositifs intra-utérins au cuivre.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

⁴ HAS - Fiche memo – contraception : prescription et conseil chez la femme (version du 28/02/2013 mise à jour en janvier 2015).

⁵ Rahib D, Le Guen M, Lydie N. Barometre sante 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Saint-Maurice : Sante publique France, 2017. 8 p.

⁶ Commission de la transparence – MIRENA – Avis du 6 février 2013

⁷ Commission de la transparence – JAYDESS – Avis du 6 novembre 2013

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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 de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

▶ Intérêt de santé publique :

On estime à 222 000 environ le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en France en 2011. Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associés, le poids de santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme important.

Assurer un accès à une contraception adaptée, à la contraception d'urgence et à l'IVG pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours et prévenir les grossesses non désirées constituent un besoin de santé publique.

Toutefois, la réponse à ce besoin passe avant tout par une approche préventive et par une meilleure information sur les moyens de contraception disponibles, sur leur utilisation et leur efficacité conduisant à une meilleure adaptation de la contraception aux besoins des femmes et des couples.

La diversification de l'utilisation des moyens contraceptifs, notamment des méthodes contraceptives de longue durée d'action⁵, méthodes moins contraignantes en termes d'observance que la pilule contraceptive, est théoriquement susceptible d'apporter une réponse à ce besoin de santé publique.

Au vu des données d'efficacité, de tolérance et des alternatives existantes, il n'est pas attendu que la mise à disposition de KYLEENA, à elle seule, modifie les préférences des femmes envers la contraception de longue durée d'action.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique supplémentaire pour la spécialité KYLEENA.

En conséquence/compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYLEENA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Contraception pour une durée maximale de 5 ans » et à la posologie de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- L'absence d'avantage démontré par rapport aux autres dispositifs intra-utérins en termes d'efficacité et de tolérance,
- Le besoin médical couvert au regard des alternatives contraceptives existantes,

La Commission considère que KYLEENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents que sont MIRENA et JAYDESS.

010.3 Population cible

En France au 1^{er} janvier 2017, la population des femmes âgées de 18 à 49 ans était estimée à environ 13 millions⁸.

La proportion de femmes utilisant une contraception est de 97%⁹, soit 12 600 000 femmes. Parmi les femmes âgées de 15 à 49 ans, 22,6% utilisent un dispositif intra-utérin⁹.

Il y aurait donc environ 2 900 000 femmes âgées de 18 à 49 ans utilisant un DIU.

Estimation/conclusion

La population cible de KYLEENA est donc d'un maximum de 2 900 000 femmes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'enquête de pharmacovigilance conduite par l'ANSM sur les DIU libérant du lévonorgestrel, y compris KYLEENA.

⁸ INSEE - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2017, France

Mis à jour : janvier 2017 - <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

⁹ Bajos N., La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? - Population & Sociétés Numéro 511 - mai 2014.