



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 AVRIL 2021

*lévonorgestrel*

**DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin**

**Mise à disposition d'un hybride**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la contraception intra-utérine et les ménorragies fonctionnelles.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence, MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Pour rappel, dans son avis de réévaluation du 8 février 2017, la Commission a octroyé à MIRENA, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) un service médical rendu important<sup>1</sup>.

DONASERT (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) se distingue de MIRENA sur la base des éléments suivants :

- La méthode d'insertion du dispositif intra-utérin et le type de tube inserteur ;
- Les dimensions du dispositif intra-utérin, globalement plus petit ;
- La durée dans la cavité utérine prévue par l'AMM de 6 ans pour DONASERT et 5 ans pour MIRENA.

DONASERT (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) a obtenu le statut d'hybride car la bioéquivalence entre les spécialités n'a pas pu être démontrée dans des études de biodisponibilités. Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande une étude de phase III dans chacune des indications.

## 02 INDICATIONS

---

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

## 03 POSOLOGIE

---

DONASERT (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 6 ans.

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans la contraception intra-utérine ou les ménorragies fonctionnelles.

### 04.1 Contraception intra-utérine

#### 4.1.1 Médicaments

##### ► Dispositifs intra-utérins

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>MIRENA 52 mg</b> (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	- Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017 (réévaluation)	Important	ASMR V par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre.	Oui
<b>JAYDESS</b> (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	« Contraception pour une durée maximale de 3 ans »	06/11/2013 (inscription)	Important	ASMR V, dans la stratégie contraceptive.	Oui
<b>KYLEENA</b> (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	« Contraception pour une durée maximale de 5 ans. »	13/12/2017 (inscription)	Important	KYLEENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents que sont MIRENA et JAYDESS.	Oui

## Autres méthodes contraceptives de longue durée d'action

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>NEXPLANON</b> (étonogestrel) <i>MSD France</i>	Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.	16/09/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	Avis du 06/10/1999 : Pour les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs 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
<b>DEPO-PROVERA</b> (médroxyprogestérone) <i>Pfizer</i>	Contraceptif à longue durée d'action (3mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.	03/06/2015 (renouvellement d'inscription)	<b>Important</b>	-	Oui

NEXPLANON (ex IMPLANON) 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<sup>2</sup>.

### 4.1.2 Comparateurs non médicamenteux

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

## 04.2 Ménorragies fonctionnelles

### 4.2.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>DIU au lévonorgestrel</b>						
<b>MIRENA 52 mg</b> (lévonorgestrel) <i>Bayer Healthcare SAS</i>	Oui	- Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017 (réévaluation)	Important	ASMR V par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre.	Oui
<b>Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines</b>						

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence de NEXPLANON (étonogestrel) du 16/09/2015  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis version définitive

PONSTYL (acide méfénamique) <i>Pfizer</i>	Non	Ménorragies fonctionnelles (restant inexpliquées après enquête étiologique systématique)	11/10/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
<b>Agents antifibrinolytiques</b>						
EXACYL (acide tranexamique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Ménorragies et métrorragies : - par dysfonctionnement hormonal, - secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus	12/06/2013 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les pilules contraceptives orales (estroprogestatives de 1ère et 2ème générations ou progestatives), sont recommandées (grade B) par le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) dans les « ménorragies fonctionnelles »<sup>3</sup>.

#### 4.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les ménorragies fonctionnelles peuvent être prises en charge par des traitements chirurgicaux comme l'hystérectomie et la résection de l'endomètre. Cependant ces traitements engendrent une perte partielle ou complète de la fertilité des patientes, ainsi ils ne sont pas recommandés en 1<sup>ère</sup> intention chez des patientes souhaitant conserver leur fertilité<sup>3</sup>. De ce fait, il ne s'agit pas de comparateurs cliniquement pertinents de DONASERT, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel).

#### ► Conclusion

##### Contraception intra-utérine

Étant donné la place de NEXPLANON et de DEPO-PROVERA dans la stratégie contraceptive, les comparateurs pertinents de DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) sont les DIU au cuivre et les autres DIU libérant du lévonorgestrel : MIRENA, JAYDESS et KYLEENA.

##### Ménorragies fonctionnelles

Les comparateurs cliniquement pertinents de DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) dans les ménorragies fonctionnelles sont MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel), PONSTYL (acide méfénamique), EXACYL (acide tranexamique) ainsi que les pilules contraceptives orales (estroprogestatives de 1ère et 2ème générations ou progestatives).

<sup>3</sup> CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique (2008). Disponible en ligne : [http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2008%252F081204RPC\\_menometro.pdf&i=21956](http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2008%252F081204RPC_menometro.pdf&i=21956)

## 05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM française.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non	
Belgique	Non	
Espagne	Oui	AMM
Italie	Non	

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 2 études cliniques de phase III pour sa demande d'inscription de DONASERT, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) :

- l'étude ACCESS-IUS, multicentrique, initialement versus MIRENA puis monobras ayant évalué l'efficacité de la contraception du dispositif intra-utérin DONASERT avec l'indice de Pearl. Cette étude a été réalisée chez 1 910 femmes en âge de procréer. Cette étude a fait l'objet d'une publication<sup>4</sup>.
- l'étude HMB, multicentrique, randomisée, en simple aveugle versus MIRENA chez 280 patientes atteintes de ménorragies fonctionnelles.

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Contraception avec dispositif intra-utérin, étude ACCESS-IUS<sup>4</sup>

L'étude ACCESS-IUS, (NCT00995150) multicentrique, monobras a évalué l'efficacité de la contraception du dispositif intra-utérin DONASERT avec comme critère de jugement principal, l'indice de Pearl<sup>5</sup>. Les femmes incluses dans cette étude devaient être en âge de procréer. L'étude s'est déroulée de décembre 2009 à août 2018.

Le protocole initial prévoyait pour les femmes de 16 à 35 ans, une randomisation 4 :1, avec :

- Groupe 16-35 DONASERT, dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), avec un maintien dans la cavité utérine pour une durée prévue de 97 mois, soit un peu plus de 8 ans.
- Groupe 16-35 MIRENA, dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), avec un maintien dans la cavité utérine pour une durée prévue de 60 mois, soit 5 ans.

<sup>4</sup> Westhoff C, Keder LM et al. Six-year contraceptive efficacy and continued safety of a levonorgestrel 52 mg intrauterine system. *Contraception*. 2020 ;101 :159-61.

<sup>5</sup> L'indice de PEARL est défini par le nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception de manière optimale pendant une durée d'un an.  $IP (\%) = (\text{nombre de grossesses "sous traitement" dans l'étude} / \text{nombre de cycle d'utilisation de 28 jours dans l'étude chez tous les patientes participants}) \times 1\,300$  (car 13 cycles par an). Plus l'IP est faible et plus la méthode contraceptive est efficace.

A noter que toutes les femmes de 36 à 45 ans recevaient DONASERT dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), avec un maintien dans la cavité utérine pour une durée prévue de 97 mois.

En cours d'étude :

- il a été considéré par le laboratoire qu'il existait suffisamment de données comparatives versus MIRENA (notamment avec l'étude HMB). La randomisation des femmes dans le groupe MIRENA a donc été arrêtée et toutes les nouvelles femmes incluses à partir du 12 juillet 2013 ont alors reçu DONASERT.
- en juillet 2010, l'inserteur du DIU a été modifié avec notamment un changement concernant la technique d'insertion (insertion à une main pour l'inserteur SHI-001 contre une technique d'insertion à deux mains initialement avec l'inserteur THI-001). La pose du DIU avec inserteur THI-001 avait déjà été réalisée pour 608 femmes.

Le critère de jugement principal était l'estimation de l'Indice de Pearl défini par le nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception de manière optimale pendant un an.

Il a été évalué dans la population DONASERT ITTm (femmes âgées de 16 à 35 ans pour lesquelles le DIU DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) a été placé dans l'utérus avec succès et pour lesquelles il y a eu au moins une évaluation de l'état de grossesse après la mise en place du DIU).

Les critères de jugement secondaires exploratoires d'efficacité de l'étude étaient :

- Indice de Pearl prévu à 2 ans dans le premier protocole puis évolution à 3, 4, 5 et 6 ans:
  - dans la population DONASERT ITTm (cycles avec autres méthodes contraceptives non exclus),
  - en fonction du type d'inserteur,
  - dans le groupe des femmes de 36 à 45 ayant reçu DONASERT,
- Taux de grossesse estimé à partir des méthodes de table de survie<sup>6</sup> :
  - dans la population DONASERT ITTm,
  - dans les sous-groupes de la population DONASERT ITTm (IMC, ethnie, parité, âge, type d'insertion)
  - dans le groupe des femmes de 36 à 45 ayant reçu DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel),
- Taux brut de grossesses (critère finalement non évalué lors de l'analyse, en raison du faible nombre de grossesses)
- Indice de Pearl de grossesses ectopiques

Des analyses de pharmacocinétique ont également été réalisées.

## ► Effectifs

Parmi les 2 074 femmes sélectionnées, 1 910 ont été randomisées :

- 1 751 femmes ayant eu au moins une tentative d'insertion de DONASERT dont 1 600 femmes âgées de 16 à 35 ans (groupe 16-35 DONASERT) et 151 femmes âgées de 35 à 45 ans (groupe 36-45 DONASERT)
- 159 femmes ayant eu au moins une tentative d'insertion de MIRENA.

La proportion d'insertion réussie a été de 97,9% (1 714/1751) pour DONASERT et de 98,1% (156/159) pour le groupe MIRENA. La population DONASERT ITTm était de 1 545 femmes.

À la fin de l'étude, 72 mois après l'inclusion, dans la population de tolérance, 20,1% (321/1600) des femmes du groupe 16-35 DONASERT restaient exposées au traitement et 53,6% (81/151 femmes) dans le groupe 36-45 DONASERT.

---

<sup>6</sup> Cette méthode a été utilisée pour estimer le taux global de grossesse pour chaque année et le taux cumulatif de grossesse après chaque année. Il s'agit d'une méthode basée sur un intervalle d'exposition continu pour laquelle tous les cycles complets de 28 jours ont été inclus.

Les causes d'arrêt de traitement chez les femmes traitées par DONASERT ont été : le désir de grossesse (15,5%), les effets indésirables (19,2%), la perte de vue (11,8%) et la délocalisation (6,5%). Cette information n'est pas précisée pour MIRENA. Parmi les femmes traitées par DONASERT, 68 (4,0%) ont arrêtés en raison d'une expulsion totale ou partielle du DIU.

#### ► Principales caractéristiques des femmes à l'inclusion

Dans la population DONASERT ITTm, l'âge médian des femmes était de 26,2 ans et 11 femmes (0,7%) étaient âgées de 16 à 17 ans. La proportion de femmes nullipares était de 61,7% (954/1545). Au total, 373 (24,2%) patientes étaient en surpoids (IMC de 25 à 29,9 kg / m<sup>2</sup>), 374 (24,3%) femmes étaient en obésité (IMC ≥ 30 kg / m<sup>2</sup>) et 77 femmes (5,0%) en obésité morbide (IMC ≥ 40 kg / m<sup>2</sup>). Dans la population DONASERT ITTm, 61,7% des femmes n'avaient jamais eu de grossesse avant l'inclusion.

#### ► Critères de jugement principal, indice de Pearl dans la population DONASERT ITTm

Dans la population DONASERT ITTm (N = 1545), l'indice de Pearl a été de **0,15** (IC95% [0,02 ; 0,55]) à un an avec un total de 2 grossesses.

Pour information, il y a eu 9 grossesses au cours de l'utilisation du DIU sur les six premières années de traitement, dont 3 alors que le DIU n'était plus en place dans la cavité utérine, avec une perforation de la cavité abdominale, une expulsion non reconnue et une expulsion partielle (bas du col).

#### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères de jugements secondaires sont exploratoires et mentionnés à titre indicatif :

- Indice de Pearl dans les sous-populations de type d'insertion

La technique d'insertion de DONASERT diffère entre l'inserteur SHI-001 (insertion à une main) et THI-001 (insertion à 2 mains).

L'indice de Pearl à un an était de 0,20 [0,00 ; 1,09] et 0,12 [0,00 ; 0,69] dans les groupes traités avec le dispositif THI-001 et SHI-001.

L'indice de Pearl à 6 ans était de 0,16 [0,03 ; 0,46] et 0,19 [0,07 ; 0,40] dans les groupes traités avec le dispositif THI-001 et SHI-001. Trois grossesses ont été rapportées avec le dispositif THI-001 contre 6 grossesses pour le dispositif SHI-001.

- Indice de Pearl de grossesse ectopique

L'indice de Pearl de grossesse ectopique cumulé, dans la population de DONASERT ITTm (cycles avec utilisation d'une autre méthode contraceptive exclus) a été de 0,08 [0,00 ; 0,42] la 1<sup>ère</sup> année et de 0,12 [0,04 ; 0,26] la 6<sup>ème</sup> année avec un total de 6 grossesses ectopiques à 6 ans.

#### ► Analyse de pharmacocinétique

Les analyses de pharmacocinétiques ont été effectuées sur un échantillon de la population de l'étude répondant aux critères suivants :

- âgées de 16 à 35 ans au moment de l'inclusion ;
- avoir un accès veineux adéquat pour plusieurs prises de sang ;
- ne pas recevoir de contraception hormonale dans les sept jours suivant l'inclusion ;
- disponibilité d'au moins une évaluation de la pharmacocinétique après l'insertion.

Au total cette population était de 63 femmes mais 6 d'entre elles ont été exclues de cette analyse (échec d'insertion, version 3 du protocole ne prévoyait plus de groupe comparateur obèse MIRENA). L'exposition systémique au lévonorgestrel (LNG) était inférieure chez les femmes en obésité par rapport aux femmes non obèses (111,1 ± 33,2 pg/mL chez les femmes obèses au 30<sup>ème</sup> mois et 164,2 (± 43,5 pg/mL) chez les femmes non obèses et) et environ inférieure de 25% à 40% inférieure chez les femmes obèses du 3<sup>ème</sup> au 72<sup>ème</sup> mois suivant l'insertion du DIU. Les résultats des tests statistiques non paramétriques montrent une exposition systémique au lévonorgestrel plus faible chez les femmes obèses.

Une exposition plus faible était également retrouvée chez les femmes obèses aux mois 36, 48, 60 et 72 pour l'ensemble des femmes traitées par DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

## 6.1.2 Ménorragies fonctionnelles, étude HMB

L'étude HMB de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (patiente uniquement), en groupe parallèle, non stratifiée avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de DONASERT par rapport à MIRENA, en termes d'efficacité, basée sur la variation du volume des pertes de sang menstruel chez les femmes atteintes de ménorragies fonctionnelles.

L'étude comprenait une phase de sélection de 3 mois avant la randomisation, une phase principale de 12 mois et une phase d'extension de 24 mois.

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :

- Groupe recevant DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).
- Groupe recevant MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

Le critère de jugement principal était la moyenne de variation, entre l'inclusion dans l'étude et la première année d'utilisation, du volume des pertes de sang menstruel, évaluée par les patientes à l'aide du pictogramme de Wyatt<sup>7</sup> modifié dans la population ITT (intention de traiter) et PP (per protocole). La non-infériorité de DONASERT, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) était démontrée si la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> du ratio RT de la moyenne de variation du volume des pertes de sang menstruel des deux groupes était supérieur à 0,75.

La taille de l'échantillon a été calculée afin de démontrer la non-infériorité de DONASERT versus MIRENA sur le critère de jugement principal avec une puissance de 80% et un seuil de significativité unilatéral de 2,5%, en considérant la limite de non-infériorité de 0,75 pour la borne basse de l'IC<sub>95%</sub> du ratio RT et le ratio RT entre les moyennes de variation des deux groupes de traitement égal à 1. En tenant compte d'un taux d'abandon de 14% (basé sur des études précédentes), 280 patientes devaient être randomisées.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité de la phase principale étaient uniquement exploratoires et les résultats ne seront pas détaillés :

- La moyenne de variation du volume des pertes de sang menstruel entre l'inclusion et les visites intermédiaires 3 et 4 de l'étude ;
- La quantité résiduelle de lévonorgestrel dans les DIU après retrait de la cavité utérine, exprimée en taux de diffusion ;
- Les niveaux plasmatiques de lévonorgestrel au bout de 52 semaines.

### **Résultats :**

#### **► Effectifs**

Au total, 280 patientes ont été randomisées dans l'étude dont 141 patientes dans le groupe DONASERT et 139 patientes dans le groupe MIRENA. La population ITT était constituée de 142 patientes pour le groupe DONASERT et 138 pour le groupe MIRENA. La population PP était constituée de 113 patientes dans le groupe DONASERT et 106 dans le groupe MIRENA.

Les principales raisons d'arrêt de traitement (34 arrêts dont 16 dans le groupe DONASERT et 18 dans le groupe MIRENA), en phase principale, ont été les événements indésirables (n=6), la décision des patientes (n=15), la perte de vue (n=4) et les signes d'expulsions du DIU (n=9).

#### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

L'âge médian des patientes de la phase principale était de 38 ans dans les deux groupes de traitements. L'IMC moyen était de 23,67 (Intervalle de confiance IC : [15,94 ; 29,75]) dans le groupe DONASERT dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel) et 23,88 (IC = [18,47 ; 29,76]) dans le groupe

---

<sup>7</sup> Le pictogramme menstruel consiste en différents icônes illustrant des serviettes hygiéniques et des tampons avec des zones de plus en plus colorées représentant des volumes connus de perte de liquide menstruel. Ce pictogramme fait la distinction entre les différents niveaux d'absorption de sang en distinguant les serviettes de jour par rapport aux serviettes de nuit et les tampons ordinaires par rapport aux tampons super et super plus. Par rapport au pictogramme PBAC validé en 1990 par Highan et al, le pictogramme de Wyatt comprend également 3 icônes pour démontrer la variation de la taille des caillots sanguins et 3 icônes qui représentent le volume de perte de sang dans les toilettes lors du changement de protections hygiéniques dans le but d'évaluer la perte de sang superflue

MIRENA dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel). Au total, 97,5% des patientes (273/280 patientes) avaient déjà accouché, dont 8,79% (24/280 patientes) par césarienne et 55,71% (156/280 patientes) avaient déjà subi un avortement (spontané ou provoqué). Le DIU a été inséré lors du premier essai chez 99,64% patientes (279/280 patientes) et aucune n'a présenté de problèmes lors de l'insertion.

#### ► Critères de jugement principal (population PP et ITT)

Dans la population PP, la moyenne de pertes mensuelles dans le groupe DONASERT (n =113) a été de 147,87 ( $\pm$  81,27 mL) et de 154,45 ( $\pm$ 104,55 mL) dans le groupe MIRENA (n =106).

La non-infériorité de DONASERT versus MIRENA a été démontrée avec un Ratio = 0,96 (IC95% = [0,80 ; 1,11]) avec une borne de la limite inférieure de l'IC95% > 0,75.

Dans la population ITT la moyenne de pertes mensuelles dans le groupe DONASERT (n =142) a été de 139,02 ( $\pm$  85,01 mL) et de 149,73 ( $\pm$ 106,09 mL) dans le groupe MIRENA (n = 138).

La non-infériorité de DONASERT versus MIRENA a été démontrée avec un Ratio = 0,93 (IC95% = [0,78 ;1,07]) avec une borne de la limite inférieure de l'IC<sub>95%</sub> > 0,75.

#### ► Phase d'extension de l'étude HMB

Au total, 70 patientes ont été randomisées pour la phase d'extension de l'étude (24 mois), 35 patientes issues de chaque groupe, recevant soit DONASERT soit MIRENA. La population Per Protocole était constituée de 26 patientes ayant reçu DONASERT et 31 patientes ayant reçu MIRENA. Un total de 59 patientes a terminé la phase d'extension de l'étude avec 27 patientes dans le groupe DONASERT et 32 dans le groupe MIRENA.

Les moyennes de variation du volume de pertes de sang menstruel ont été similaires dans les deux groupes de traitement, dans la population ITT :

- de l'inclusion à la visite 5 (semaine 52) une perte moyenne de 152,95 ( $\pm$  83,08) mL pour le groupe DONASERT et de 181,33 ( $\pm$  151,48) mL pour le groupe MIRENA,
- de l'inclusion à la visite 6 (2 ans d'utilisation) une perte moyenne de 155,67 ( $\pm$  75,80) mL pour le groupe DONASERT et de 183,33 ( $\pm$  149,64) mL pour le groupe MIRENA,
- de l'inclusion à la visite 7 (3 ans d'utilisation) une perte moyenne de 165,07 ( $\pm$  74,58) mL pour le groupe DONASERT et de 192,59 ( $\pm$  149,15) mL pour le groupe MIRENA.

## 06.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été apportée.

## 06.3 Tolérance

### 6.3.1 Données issues des études cliniques

#### 6.3.1.1 Etude ACCESS-IUS

La tolérance a été évaluée chez 1 870 femmes constituant la population de tolérance dont 1 568 femmes dans le groupe 16-35 DONASERT, 146 femmes dans le groupe 36-45 DONASERT et 156 femmes dans le groupe MIRENA. Les données de tolérance de MIRENA ne sont pas présentées pour cette étude du fait de la modification de protocole entraînant un nombre restreint de femmes traitées par MIRENA (156 patientes) et de l'absence de rapport de tolérance spécifique pour ce groupe de traitement.

#### ► Données à 6 ans relatives à la spécialité DONASERT dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel) (en date du 20 août 2018)

En date du 20 août 2018, la durée moyenne du traitement a été de 43,9 ( $\pm$  29,3) mois dans le groupe 16-35 DONASERT et 62,5 ( $\pm$  34,1) mois dans le groupe 36-45 DONASERT.

Au total, 1 575 (90%) femmes traitées par DONASERT dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel) ont présenté au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables considérés par l'investigateur comme étant probablement liés ou liés au DIU ont été rapportés chez 597/1 751 femmes (34,1%) traitées par DONASERT.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence >5,0% des femmes) ont été : rhinopharyngite (22,4%), vaginite bactérienne (17,4%), infections des voies urinaires (16,9%), infection mycotique vulvovaginale (16,6%), acné (14,6%), dysplasie cervicale (12,1%), infections des voies respiratoires supérieures (11,9%), sinusite (10,5%).

Au total, 80/1 751 femmes (4,6%) du groupe DONASERT ont déclaré 115 événements indésirables graves (73/1600 femmes (4,6%) dans le groupe 16-35 DONASERT et 7/151 femmes (4,6%) dans le groupe 36-45 DONASERT).

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez l'ensemble des femmes ont été les suivants : 22 cas d'infections (19 femmes soit 1,1%) et 20 cas de troubles psychiatriques (16 femmes soit 0,9%), ceux-ci n'étaient pas liés à l'insertion du DIU ou au DIU. Seuls 8 événements indésirables graves ont été considérés comme liés au DIU : 7 cas de grossesses ectopiques et un cas de kyste ovarien.

Concernant les événements indésirables graves :

- des grossesses extra-utérines considérées ont été rapportées chez 7 femmes (0,4%), toutes dans le groupe 16-35 DONASERT et liées au traitement.
- des troubles bipolaires ont été rapportés chez 4 femmes du groupe 16-35 DONASERT et 1 femme du groupe 36-45 DONASERT.
- deux cas de cholécystite et trois cas de cellulite ont été rapportés dans le groupe 16-35 DONASERT.

Chez les femmes traitées par DONASERT, les principaux événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement sont l'expulsion du DIU (4,0%), l'acné (1,4%), la dysménorrhée (1,0%) et la prise de poids (1,0%).

Il y a eu 3 perforations utérines (0,2%) au cours de l'étude, toutes avec le DIU THI-001 qui était utilisé en début d'étude et qui a été remplacé. Le dispositif THI-001 n'est pas celui qui est commercialisé. Au total 68/1751 expulsions du dispositif (3,9%) ont eu lieu dont 40 expulsions partielles et une majorité d'expulsions dans le groupe 16-35 DONASERT (61/1600 expulsions soit 3,8%). La moitié des expulsions ont été rapporté chez des femmes obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

Un décès (suicide) est survenu au cours de l'étude, dans le groupe 16-35 DONASERT considéré comme non relié au traitement à l'étude.

### **6.3.1.2 Etude HMB**

Au cours de la phase principale, 280 patientes étaient incluses dont 141 dans le groupe DONASERT et 139 dans le groupe MIRENA. Au cours de la phase d'extension, 70 patientes étaient incluses dont 35 dans chaque groupe de traitement.

La durée d'exposition moyenne durant la phase principale était de 350 jours dans le groupe DONASERT et 334 jours dans le groupe MIRENA. La durée d'exposition moyenne durant la phase d'extension était de 1026 jours dans le groupe DONASERT et de 1065 jours dans le groupe MIRENA. Les données de tolérance de la phase d'extension incluent la phase principale.

#### **► Phase principale**

Au total, 554 événements indésirables dont 458 liés au traitement ont été rapportés chez 219 patientes. Au total, 108 patientes du groupe DONASERT (108/141 patientes du groupe soit 76,6%) ont rapporté 273 événements indésirables et 111 patientes du groupe MIRENA (111/139 patientes du groupe soit 79,86%) ont rapporté 281 événements indésirables.

Les cinq effets indésirables les plus fréquents liés au traitement et rapportés dans les deux groupes de traitement ont été : la prolongation du cycle menstruel (12,45% dans le groupe DONASERT versus 13,10% dans le groupe MIRENA), les microrragies entre les menstruations (5,24% versus 11,57%), l'aménorrhée (5,24% versus 6,11%), les kystes ovariens (4,37% versus 0,66%), et les douleurs post-opératoires (2,40% versus 1,97%).

Dix cas d'expulsions spontanées du DIU ont été observés : 5 dans chaque groupe de traitement.

Un nombre total de 5 événements indésirables graves a été rapporté dans le groupe DONASERT dont 4 estimés comme non liés au traitement (migraine, coliques, hernie discale lombaire, grossesse) et 1 estimé possiblement lié au traitement (kystes ovariens). Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans le groupe MIRENA.

## ► Phase d'extension

Les données de tolérance de la phase d'extension ont été analysées pour les 70 patientes incluses et sur les 3 années d'utilisation du DIU. Au total, 261 évènements indésirables dont 188 évènements indésirables liés au traitement ont été rapportés par 63/70 patientes (90%). Le nombre de patientes ayant eu des évènements indésirables a été de 30 patientes du groupe DONASERT (30/35 patientes du groupe soit 85,71%) qui ont rapporté 126 évènements indésirables et 33 patientes du groupe MIRENA (33/35 patientes du groupe soit 94,29%) qui ont rapporté 135 évènements indésirables. Un nombre total de 5 évènements indésirables graves, dont 2 estimés non liés au traitement, 1 estimé non probablement liés au traitement et 2 potentiellement liés au traitement, ont été rapportés sur la phase d'extension.

Les évènements indésirables les plus fréquents liés au traitement au cours de la 2ème année ont été : la prolongation du cycle menstruel (18,00% dans le groupe DONASERT versus 22,00% dans le groupe MIRENA), l'aménorrhée (12,00% versus 10,00%), les microrragies entre les menstruations (2,00% versus 8,00%), et les saignements abondants pendant les menstruations (10,00% dans le groupe DONASERT). Les évènements indésirables les plus fréquents liés au traitement au cours de la 3ème année ont été : la prolongation du cycle menstruel (20,83% versus 20,83%), l'aménorrhée (12,50% versus 12,50%) et les kystes ovariens (12,50% versus 8,33%).

Au total, 5 évènements indésirables graves ont été signalés, 4 dans le groupe DONASERT (2,84% des patientes) et 1 dans le groupe MIRENA (0,72% des patientes). Sur les 4 évènements indésirables graves survenus dans le groupe DONASERT, 2 étaient possiblement liés au traitement (kystes ovariens) et 2 n'étaient pas liés au traitement (migraine, hernie discale lombaire). L'évènement indésirable grave survenu dans le groupe MIRENA a été jugé peu probablement lié au traitement (léiomyome sous-muqueux de l'utérus).

Un cas d'expulsion spontanée du DIU a été observé dans le groupe MIRENA et un cas de migration du DIU dans le groupe DONASERT.

Un cas de grossesse a été rapporté au cours de cette étude, il a été jugé comme non liée au dispositif (expulsion du dispositif).

Aucun décès ni aucune perforation utérine n'a été rapporté par les investigateurs au cours des phases principale et d'extension de l'étude.

### 6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DONASERT, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) actualisé au 30/03/2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Perforation utérine - Grossesse ectopique - Difficultés d'insertion du DIU - Expulsion du DIU - Sepsis lié à l'insertion du DIU
<b>Risques importants potentiels</b>	- Utilisation hors AMM

### 6.3.3 Données issues du RCP

Dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP, il est mentionné :

« Les effets indésirables les plus fréquents (chez plus de 10 % des utilisatrices) sont des saignements génitaux à type de spottings, une oligoménorrhée, une aménorrhée (voir la rubrique 5.1), ou des kystes ovariens fonctionnels bénins.

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

La fréquence des kystes ovariens fonctionnels bénins dépend de la méthode de diagnostic utilisée. Dans les essais cliniques des follicules de grande taille ont été diagnostiqués chez 12% des femmes qui utilisent un DIU au lévonorgestrel. La plupart des follicules sont asymptomatiques et disparaissent dans les 3 mois. »

A noter que le risque d'expulsion du DIU (complète ou partielle) est considéré comme fréquent, et le risque de perforation utérine est de fréquence indéterminée.

## 06.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin et dispose d'une AMM dans la **contraception intra-utérine et les ménorragies fonctionnelles**.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de DONASERT, dispositif intra utérin libérant du lévonorgestrel est basée sur une étude de phase III dans la contraception intra-utérine et une autre étude de phase III dans les ménorragies fonctionnelles.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

#### Contraception intra-utérine

L'étude ACCESS-IUS avait pour objectif de démontrer l'efficacité de DONASERT en évaluant l'effet contraceptif à long terme avec l'indice de Pearl.

Au total, 1 910 femmes ont été incluses dont 1 600 dans un groupe de femmes âgées de 16 à 35 ans recevant DONASERT, 151 femmes dans un groupe de femmes âgées de 36 à 45 recevant DONASERT et 159 femmes dans le groupe de femmes âgées de 16 à 35 ans recevant MIRENA. Dans le protocole initial il était prévu une randomisation 4 :1 pour les femmes âgées de 16 à 35 ans pour une comparaison entre DONASERT et MIRENA, mais l'inclusion des femmes recevant MIRENA a finalement été arrêtée en cours d'étude par décision du laboratoire.

Le critère de jugement principal, analysé sur 1 545 femmes (population ITTm), était l'indice de Pearl avec une estimation de 0,15 la 1<sup>ère</sup> année avec DONASERT. Pour information, un total de 9 grossesses a été déclaré sur les six premières années de traitement et l'Indice de Pearl cumulatif a été de 0,18 la 6<sup>ème</sup> année.

#### Ménorragies fonctionnelles

L'étude HMB avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de DONASERT sur la variation du volume des pertes de sang menstruel chez les femmes atteintes de ménorragies fonctionnelles par rapport à MIRENA.

Cette étude était composée d'une phase principale d'un an et d'une phase d'extension de 24 mois. Lors de la phase principale de l'étude, la population ITT était de 280 patientes dont 142 patientes dans le groupe DONASERT et 138 patientes dans le groupe MIRENA. La population per protocole était de 113 patientes dans le groupe DONASERT et 106 patientes dans le groupe MIRENA.

Le critère de jugement principal portait sur la moyenne des pertes de sang menstruel évaluée à l'aide du pictogramme de Wyatt entre l'inclusion et la fin de la première année d'utilisation. Cette moyenne des pertes de sang menstruel a été de 147,87 ( $\pm$  81,27) mL dans le groupe DONASERT et de 154,45 ( $\pm$ 104,55) mL dans le groupe MIRENA.

La non-infériorité de DONASERT par rapport à MIRENA a été démontrée avec un ratio des moyennes de variation du volume des pertes de sang menstruel, avec la borne de la limite inférieure de l'IC95% supérieure à 0,75, tel quel défini au protocole :

- dans la population Per Protocole de 0,96 [0,80 ; 1,11]
- dans la population ITT de 0,93 [0,78 ; 1,07]

Le maintien de l'efficacité sur la variation du volume des pertes de sang menstruel est retrouvé lors de la phase d'extension de l'étude.

## ► Tolérance

### Contraception intra-utérine : étude ACCES-IUS

Dans l'étude ACCESS-IUS la durée moyenne du traitement a été de 43,9 ( $\pm$  29,3) mois dans le groupe 16-35 DONASERT et 62,5 ( $\pm$  34,1) mois dans le groupe 36-45 DONASERT.

Les événements indésirables considérés par l'investigateur comme étant probablement liés ou liés au dispositif intra-utérin (DIU) ont été rapportés chez 34% (597/1751) des femmes traitées par DONASERT.

Au total, 80/1751 femmes (4,6%) du groupe DONASERT ont déclaré 115 événements indésirables graves dont les plus fréquemment rapportés ont été les infections et les troubles psychiatriques.

Au total, 8 événements indésirables graves ont été considérés comme liés au DIU : 7 cas de grossesses ectopiques et un cas de kyste ovarien.

Il y a eu 3 perforations utérines (0,2%) au cours de l'étude, toutes avec le DIU inserteur THI-001 (insertion à une main) utilisé en début d'étude (760 femmes traitées) et qui a été remplacé par le DIU inserteur SHI-001 (insertion à deux mains). Les DIU THI-001 et SHI-001 ne sont pas ceux commercialisés.

Au total, 68 expulsions du dispositif (3,9%) ont eu lieu dont 40 expulsions partielles avec une majorité d'expulsions dans le groupe 16-35 DONASERT (61/1600 expulsions soit 3,8%). La moitié des expulsions ont été rapportées chez des femmes qui étaient en obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Un décès (suicide) est survenu au cours de l'étude, dans le groupe 16-35 DONASERT considéré comme non relié au traitement à l'étude.

### Ménorragies fonctionnelles : étude HBM

Pendant la phase principale, 554 événements indésirables survenus pendant le traitement ont été rapportés chez 219 patientes (219/280 soit 78,2%), dont 458 liés au traitement. Au total, 77% (108/141) des patientes du groupe DONASERT et 80% (111/139) des patientes du groupe MIRENA ont rapporté des événements indésirables.

Un nombre total de 5 événements indésirables graves a été rapporté dans le groupe DONASERT dont 4 estimés comme non liés au traitement (migraine, coliques, hernie discale lombaire, grossesse) et 1 estimé possiblement lié au traitement (kystes ovariens). Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans le groupe MIRENA. Les cinq effets indésirables les plus fréquents liés au traitement et rapportés dans les deux groupes de traitement ont été : la prolongation du cycle menstruel, les microrragies entre les menstruations, l'aménorrhée, les kystes ovariens, et les douleurs post-opératoires.

Dix cas d'expulsions spontanées du DIU ont été observés : 5 (3,5%) dans chaque groupe de traitement.

Concernant la phase d'extension, 261 événements indésirables dont 188 liés au traitement ont été rapportés par 63/70 patientes (90%) : 30/35 (85,71%) patientes du groupe DONASERT et 33/35 (94,29%) patientes du groupe MIRENA. Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient identiques à ceux de la phase principale de l'étude. Au total, 5 événements indésirables graves ont été rapporté durant cette phase d'extension dont 4 dans le groupe DONASERT (2 possiblement liés au traitement (kystes ovariens) et 2 n'étaient pas liés au traitement (migraine, hernie discale lombaire) et un dans le groupe MIRENA peu probablement lié au traitement (léiomyome sous-muqueux de l'utérus).

Un cas d'expulsion spontanée du DIU a été observé dans le groupe MIRENA et un cas de migration du DIU dans le groupe DONASERT.

Aucun décès ni aucune perforation utérine n'a été rapporté par les investigateurs au cours des phases principale et d'extension de l'étude.

## ► Discussion

L'étude ACCESS-IUS, monobras, a permis d'observer l'efficacité de DONASERT concernant l'effet contraceptif à long terme avec un Indice de Pearl de 0,15 la première année et de 0,18 la 6<sup>ème</sup> année. L'efficacité de DONASERT est du même ordre de grandeur que celle attendue pour les dispositifs utérins à base de lévonorgestrel d'après l'OMS (Indice de Pearl = 0,2)<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Organisation mondiale de la santé, École de santé publique Bloomberg, Agence des États-Unis pour le développement international. Planification familiale. Un manuel à l'intention des prestataires de services du monde entier. Genève: OMS; 2011.

L'étude HMB contrôlée, randomisée, en simple aveugle, en groupe parallèle a démontré la non-infériorité de DONASERT sur la variation du volume des pertes de sang menstruel (pictogramme de Wyatt modifié) chez les femmes atteintes de ménorragies fonctionnelles par rapport à MIRENA.

Les données de tolérance sont similaires à celles connues pour MIRENA, dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) par rapport à MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, DONASERT dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert.

## 07 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La place dans la stratégie thérapeutique de DONASERT, dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), est identique à celle de la spécialité de référence MIRENA<sup>1</sup>. Il s'agit d'un moyen de contraception de 2<sup>ème</sup> intention après les stérilets au cuivre et d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et souffrent de ménorragies fonctionnelles.

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 08.1 Service Médical Rendu

#### 8.1.1 Contraceptif intra-utérin

- ▶ 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 (comme sa spécialité de référence, MIRENA<sup>1</sup>).
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les DIU au cuivre et les autres DIU libérant du lévonorgestrel : MIRENA dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), JAYDESS dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel) et KYLEENA dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel) (Cf 04 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ Il s'agit d'un moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

#### **Intérêt de santé publique :**

DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

**La Commission considère que le service médical rendu par DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) 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 et aux posologies de l'AMM.**

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

### 8.1.2 Ménorragies fonctionnelles

► Les ménorragies fonctionnelles peuvent évoluer vers une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité est un traitement curatif des ménorragies fonctionnelles.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen (comme sa spécialité de référence, MIRENA<sup>9</sup>).

► Les alternatives thérapeutiques sont MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel), PONSTYL (acide méfénamique), EXACYL (acide tranexamique) ainsi que les pilules contraceptives orales (oestroprogestatives de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations ou progestatives), Cf 04 Comparateurs cliniquement pertinents.

► 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 ont des ménorragies fonctionnelles.

#### **Intérêt de santé publique :**

DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).

**La Commission considère que le service médical rendu par DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) 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 et aux posologies de l'AMM.**

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

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel), déjà inscrite.**

## 08.3 Population cible

La population cible de DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) correspond aux patientes ayant des ménorragies fonctionnelles et les femmes ayant besoin d'une contraception utérine.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans le traitement des ménorragies fonctionnelles et dans la contraception intra-utérine est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie.

<sup>9</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 8 février 2017 de MIRENA  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis version définitive

Cette population rejointe est estimée à partir du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de MIRENA (lévonorgestrel) en 2019.

Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIRS de 2019, ce nombre de patients a été de 227 400.

La population cible de DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) est estimée à 227 400 patients dans la contraception intra-utérine et dans le traitement des ménorragies fonctionnelles.

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

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

## 010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 12 octobre 2020 Date d'examen et d'adoption : 21 avril 2021
Présentations concernées	<u>DONASERT 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin</u> 1 dispositif intra-utérin conditionné dans une poche thermoformée (polyester) (CIP : 34009 301 487 5 4)
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Demandeur	GEDEON RICHTER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20 juin 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	G02BA03

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire