

## **ELLA<sup>MC</sup> – Contraceptif d'urgence**

### **Avis transmis à la ministre en décembre 2018**

**Marque de commerce :** Ella  
**Dénomination commune :** Ulipristal (acétate d')  
**Fabricant :** Allergan  
**Forme :** Comprimé  
**Teneur :** 30 mg

### **Inscription**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Ella<sup>MC</sup> pour la contraception d'urgence.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone exerçant des effets antagonistes et agonistes partiels sur ces derniers. Il est suggéré que son principal mode d'action, en tant que contraceptif oral d'urgence, est l'inhibition ou le report de l'ovulation. Ella<sup>MC</sup> est indiqué pour « la prévention d'une grossesse lorsque le médicament est pris dans les 120 heures (5 jours) après une relation sexuelle non protégée ou l'échec connu ou soupçonné d'un contraceptif ». Le lévonorgestrel (Plan B<sup>MC</sup> et ses génériques), lequel est homologué pour prévenir la grossesse dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé (RSNP), est actuellement inscrit à la section régulière des listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de l'ulipristal par l'INESSS pour la contraception d'urgence.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Analyse des données**

Parmi les données soumises, les publications de Glasier (2010), Creinin (2006) et Fine (2010) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données d'efficacité groupées des études comparatives avec le lévonorgestrel, publiées par Glasier (2010) et Glasier (2011), ont également été considérées.

Une comparaison de l'efficacité et de l'innocuité de l'ulipristal avec celles du lévonorgestrel en contraception d'urgence est rapportée dans la publication de Glasier (2010). Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à simple insu et à répartition aléatoire, mené dans des cliniques de planification familiale en Europe et aux États-Unis sur des femmes ayant consulté pour une contraception d'urgence dans les 120 heures suivant un RSNP. Les femmes admissibles devaient

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

notamment être âgées d’au moins 16 ans (18 ans dans les centres américains), avoir des cycles menstruels réguliers et ne devaient pas avoir récemment utilisé une contraception hormonale. Les participantes ont reçu, à l’aveugle, un comprimé de 30 mg d’ulipristal ou un comprimé de 1,5 mg de lévonorgestrel. Le paramètre d’évaluation principal est le taux de grossesse chez les femmes ayant reçu l’ulipristal dans les 72 heures suivant un RSNP. Ce taux est comparé au taux de grossesse attendu sans contraception d’urgence, estimé à 5,5 %, au seuil de non-pertinence clinique fixé à 4 %, ainsi qu’au taux de grossesse chez les femmes ayant reçu le lévonorgestrel au cours du même intervalle. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l’intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport de cotes du taux de grossesse avec l’ulipristal par rapport à celui du lévonorgestrel est inférieure à 1,6. La supériorité est reconnue lorsque cette borne est inférieure à 1. Les principaux résultats obtenus lors de l’analyse finale, selon une population d’efficacité évaluable, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d’efficacité de l’étude de Glasier (2010)

Période (heure)	Grossesses <sup>a</sup> (n/N, % [IC95 %])		Rapport de cotes (IC95 %)
	Ulipristal	Lévonorgestrel	
0-72	15/844 (1,8 % [1,0 % à 3,0 %])	22/852 (2,6 % [1,7 % à 3,9 %])	0,68 (0,35 à 1,31)
0-120	15/941 (1,6 % [0,9 % à 2,7 %])	25/958 (2,6 % [1,8 % à 3,9 %])	0,57 (0,29 à 1,09)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats obtenus dans la population d’efficacité évaluable, laquelle correspond aux femmes enrôlées pour la première fois dans l’étude et présentant un résultat connu au test de grossesse après la prise de la contraception d’urgence, sauf celles perdues au suivi, celles âgées de plus de 35 ans et celles dont la grossesse est survenue avant ou bien après la prise de la contraception d’urgence.

Les éléments clés relevés lors de l’analyse de l’étude sont les suivants :

- Le nombre de participantes incluses dans l’essai est important, ce qui offre une puissance statistique adéquate pour évaluer l’objectif principal ainsi que les deux objectifs secondaires principaux.
- Le lévonorgestrel est un comparateur pertinent représentant la pratique clinique actuelle.
- Les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. La majorité des femmes enrôlées sont âgées de 18 à 35 ans (88,8 %) et d’origine caucasienne (72,6 %).
- Compte tenu du faible nombre de grossesses observées dans l’étude, l’absence de résultats connus au test de grossesse après la prise de la contraception d’urgence chez 46 femmes représente une source d’incertitude.
- La borne de non-infériorité, exprimée en rapport de cotes, est difficilement appréciable en l’absence d’un consensus d’experts.
- L’exclusion des femmes ayant récemment utilisé une contraception hormonale limite la généralisation des résultats, ce qui restreint la population qui pourrait recevoir l’ulipristal au Québec.

Les résultats démontrent que l’ulipristal, s’il est administré dans les 72 heures suivant un RSNP, diminue de façon significative le risque de grossesse. En effet, le taux de grossesse sur cette période est inférieur à celui attendu sans traitement ainsi qu’au seuil de non-pertinence clinique. Les données démontrent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

également la non-infériorité de l'ulipristal par rapport au lévonorgestrel pour la période 0-72 heures, et ce, pour la population en intention de traiter et celle *per protocole*. Cependant, la supériorité statistique de l'ulipristal n'est pas démontrée puisque l'IC95 % du rapport de cotes croise le 1. L'interprétation des résultats obtenus pour la période 0-120 heures est limitée, en raison de la faible proportion de la population évaluable ayant reçu la contraception d'urgence de 72 à 120 heures suivant un RSNP (10,3 %). Néanmoins, les résultats suggèrent que l'ulipristal est statistiquement non inférieur et non supérieur au lévonorgestrel pour prévenir une grossesse s'il est administré dans les 120 heures suivant un RSNP.

L'étude de Creinin est un essai de non-infériorité de phase II, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ulipristal à celles du lévonorgestrel lorsqu'ils sont administrés en tant que contraceptif d'urgence dans les 72 heures suivant un RSNP. Les participantes, âgées d'au moins 18 ans, ayant des cycles menstruels réguliers et n'ayant pas récemment utilisé de contraception hormonale, ont été réparties en deux groupes pour recevoir un comprimé non micronisé de 50 mg d'ulipristal suivi d'un placebo 12 heures plus tard ou deux comprimés de 0,75 mg de lévonorgestrel à 12 heures d'intervalle. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de grossesse chez les femmes ayant reçu la contraception d'urgence dans les 72 heures suivant un RSNP. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) de la différence des taux de grossesse entre les traitements est inférieure à 2 %. La supériorité est démontrée si cette borne est inférieure à 0. Les principaux résultats obtenus lors de l'analyse finale, selon une population d'efficacité évaluable, sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Creinin (2006)

Période (heure)	Grossesses <sup>a</sup> (n/N, % [IC95 %])		Différence (% [IC97,5 %])
	Ulipristal	Lévonorgestrel	
0 - 72	7/775 (0,9 % [0,2 % à 1,6 %])	13/774 (1,7 % [0,8 % à 2,6 %])	-0,8 % (-2,4 à 0,8)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %.

a Résultats obtenus dans la population d'efficacité évaluable, laquelle correspond aux femmes chez qui la survenue d'une grossesse peut être évaluée après la prise de la contraception d'urgence, sauf celles présentant un résultat positif au test sanguin de grossesse avant la prise de la contraception d'urgence et celles ayant été enrôlées plus d'une fois dans l'étude.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cet essai de phase II n'a pas été mené avec la formulation d'ulipristal qui est commercialisée, soit le comprimé micronisé de 30 mg. Puisque l'équivalence des doses entre les formulations repose uniquement sur une comparaison indirecte des paramètres pharmacocinétiques, l'INESSS juge qu'une incertitude subsiste quant à leur équivalence.
- Le nombre de participantes incluses dans l'essai est important, ce qui offre une puissance statistique adéquate pour évaluer l'objectif d'efficacité principal.
- Compte tenu du faible nombre de grossesses observées dans l'étude, l'absence d'information sur la survenue d'une grossesse après la prise de la contraception d'urgence chez 94 femmes représente une source d'incertitude.
- Les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. La majorité est âgée de 18 à 34 ans (93 %) et d'origine caucasienne (plus de 70 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La borne de non-infériorité est difficilement évaluable en l'absence d'un consensus d'experts.
- L'exclusion des femmes ayant récemment utilisé une contraception hormonale limite la généralisation des résultats, ce qui restreint la population qui pourrait recevoir l'ulipristal au Québec.

Les résultats démontrent que l'ulipristal est statistiquement non inférieur au lévonorgestrel pour prévenir une grossesse s'il est administré dans les 72 heures suivant un RSNP, et ce, pour la population d'efficacité évaluable et celle en intention de traiter modifiée. La supériorité statistique de l'ulipristal n'est cependant pas démontrée. L'étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité comparative des contraceptions d'urgence lorsqu'il est administré plus de 72 heures suivant un RSNP.

L'étude de Fine est un essai de phase III non comparatif qui évalue l'efficacité d'un comprimé de 30 mg d'ulipristal en tant que contraception d'urgence. Les participantes incluses devaient notamment être âgées d'au moins 18 ans, avoir des cycles menstruels réguliers et ne devaient pas avoir récemment utilisé de contraception hormonale. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de grossesse lorsque l'ulipristal est administré 48 à 120 heures suivant un RSNP; ce taux est comparé au taux de grossesse attendu sans contraception d'urgence, estimé à 5,5 %, ainsi qu'au seuil de non-pertinence clinique, fixé à 4 %. Les principaux résultats obtenus lors de l'analyse finale, selon une population en intention de traiter modifiée, sont les suivants :

- Parmi les 1 241 femmes ayant reçu l'ulipristal dans les 48 à 120 heures suivant un RSNP, 26 grossesses sont survenues, ce qui correspond à un taux de grossesse de 2,1 % (IC95 % : 1,4 % à 3,1 %).

Cette étude présente certaines limites, notamment l'absence de comparateur, l'exclusion des femmes ayant récemment utilisé une contraception hormonale et l'absence d'information sur la survenue d'une grossesse après la prise d'ulipristal chez 106 femmes. Néanmoins, les résultats montrent l'efficacité de l'ulipristal lorsqu'il est administré 48 à 120 heures suivant un RSNP. En effet, la borne supérieure de l'IC95 % du taux de grossesse est inférieure au taux de grossesse attendu sans contraception d'urgence, ainsi qu'au seuil de non-pertinence clinique.

### **Analyse des données groupées**

En plus de rapporter les résultats de l'étude comparative avec le lévonorgestrel, la publication de Glasier (2010) rapporte les résultats d'une analyse regroupant ces derniers avec ceux de l'étude de Creinin (2006). Cette analyse a pour but d'évaluer la supériorité de l'ulipristal par rapport au lévonorgestrel pour la prévention d'une grossesse suivant un RSNP. L'analyse groupée est effectuée sur différentes sous-populations en fonction du délai entre le RSNP et la prise de la contraception d'urgence, soit dans les 24, 72 ou 120 heures. La supériorité de l'ulipristal est démontrée lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du rapport de cotes est inférieure à 1. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).
---

### Principaux résultats d'efficacité de l'analyse des données groupées<sup>a</sup> (Glasier 2010)

Période (heure)	Grossesses, n/N (%) <sup>a</sup>		Rapport de cotes (IC95 %) <sup>b</sup>	Valeur p
	Ulipristal	Lévonorgestrel		
0 - 24	5/584 (0,9 %)	14/600 (2,3 %)	0,35 (0,11 à 0,93)	p = 0,035
0 - 72	22/1 617 (1,4 %)	35/1 625 (2,2 %)	0,58 (0,33 à 0,99)	p = 0,046
0 - 120	22/1 714 (1,3 %)	38/1 731 (2,2 %)	0,55 (0,32 à 0,93)	p = 0,025

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats issus du regroupement de la population d'efficacité évaluable de l'essai de Glasier 2010 et de Creinin 2006.

b Inférence statistique basée sur une régression logistique parcimonieuse retenant les covariables significatives spécifiques à chaque période.

Les résultats des analyses groupées suggèrent une supériorité statistique en faveur de l'ulipristal sur les trois périodes lorsque le modèle le plus conservateur est considéré. Ces résultats sont par contre empreints d'incertitude, notamment en raison des éléments suivants.

- L'équivalence des doses d'ulipristal utilisées dans les deux essais demeure incertaine en absence d'étude de bioéquivalence entre les deux formulations.
- Les covariables retenues dans le modèle pour chaque période semblent avoir été sélectionnées *a posteriori* à partir d'analyses de sous-groupes exploratoires.
- Lorsque l'analyse est effectuée à partir des données brutes, le rapport de cotes est de 0,40 (IC95 % : 0,15 à 1,05) pour la période 0-24 heures, de 0,63 (IC95 % : 0,37 à 1,07) pour la période 0-72 heures et de 0,59 (IC95 % : 0,35 à 0,99) pour la période 0-120 heures (Cochrane 2017). Ainsi, lorsque les covariables ne sont pas considérées, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les traitements pour les périodes 0-24 heures et 0-72 heures.
- L'interprétation des résultats pour la période 0-120 heures est limitée en raison de la faible proportion de femmes ayant reçu la contraception d'urgence plus de 72 heures suivant un RSNP (5,9 %, issues uniquement de l'essai de Glasier 2010).
- La différence des taux de grossesse entre les traitements est relativement faible. Pour les périodes 0-72 heures et 0-120 heures, elle est inférieure au seuil de signification clinique de 1 % établi dans l'étude de Glasier (2010) pour différencier deux contraceptifs d'urgence (0,8 % et 0,9 %, respectivement).

Des analyses de sous-groupes, publiées par Glasier (2011), ont également été effectuées à partir du regroupement des études comparatives avec le lévonorgestrel (Glasier 2010 et Creinin 2006). Les résultats suggèrent notamment que les femmes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> ont un risque plus élevé d'échec avec la contraception d'urgence, et ce, peu importe le produit administré. L'effet semble plus prononcé chez les femmes traitées au lévonorgestrel que chez celles traitées à l'ulipristal, mais aucune comparaison statistique directe n'est effectuée. Puisqu'aucune des deux études n'était construite pour évaluer l'influence de l'IMC sur l'efficacité de la contraception d'urgence, ces comparaisons sont de nature exploratoire.

#### Efficacité de l'ulipristal chez les femmes ayant récemment utilisé une contraception hormonale

L'action contraceptive de l'ulipristal et des contraceptifs hormonaux combinés est induite par leur liaison aux récepteurs de la progestérone. Ainsi, une administration rapprochée de ces deux produits entraîne une compétition pour la même cible pharmacologique, ce qui pourrait réduire leur efficacité respective. L'ampleur de l'interaction demeure cependant inconnue en l'absence de données concernant l'ulipristal chez les femmes ayant récemment utilisé une contraception hormonale. Par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

conséquent, l'efficacité de l'ulipristal à prévenir une grossesse est difficilement appréciable chez les femmes prenant leur contraception hormonale de façon irrégulière ou chez celles ayant récemment oublié de prendre des doses de contraceptifs hormonaux.

### **Innocuité**

La majorité des patientes ont subi des effets indésirables au cours des essais, les plus fréquents étant les maux de tête, la dysménorrhée, les nausées et la fatigue. Le profil d'innocuité de l'ulipristal est toutefois jugé similaire à celui du lévonorgestrel.

### **Perspective du clinicien**

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent des lettres reçues de pharmaciens, de gynécologues, de l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ) et de l'Institut national en santé publique du Québec (INSPQ), ainsi que d'une consultation de cliniciens par l'INESSS.

Malgré la vaste disponibilité des méthodes contraceptives, y compris la contraception d'urgence, les taux de grossesses non désirées et d'avortements demeurent élevés au Québec, ce qui est une préoccupation pour les cliniciens. Le dispositif intra-utérin de cuivre est la méthode de contraception d'urgence la plus efficace, mais son utilisation n'est pas répandue en raison du manque d'accès à un professionnel de la santé. La contraception d'urgence au lévonorgestrel est une option efficace, mais elle pourrait être moins fiable lorsque le médicament est administré plus de 72 heures suivant un RSNP, de même que chez les femmes dont l'IMC est de 25 kg/m<sup>2</sup> ou plus. Par conséquent, un élargissement des options thérapeutiques sécuritaires doit être favorisé afin d'offrir aux femmes du Québec des choix plus adaptés aux différentes situations cliniques.

Bien que le lévonorgestrel soit indiqué pour prévenir une grossesse s'il est administré dans les 72 heures suivant un RSNP, il est couramment utilisé jusqu'à 120 heures après, à défaut d'alternative remboursée. Cette pratique hors indication soulève une préoccupation chez les cliniciens, compte tenu du fait que l'ulipristal est homologué jusqu'à 120 heures suivant un RSNP.

Dans ses plus récentes recommandations, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada reconnaît une efficacité supérieure à la contraception d'urgence faisant appel à l'ulipristal par rapport à celle faisant appel au lévonorgestrel, et ce, jusqu'à cinq jours suivant un RSNP, ainsi que chez les femmes dont l'IMC est de 25 kg/m<sup>2</sup> ou plus. Le protocole de contraception du Québec, élaboré par l'INSPQ et mis à jour en 2018, préfère également l'utilisation de l'ulipristal à celle du lévonorgestrel chez les femmes dont le poids est de 75 kg ou plus, ou dont l'IMC est de 25 kg/m<sup>2</sup> ou plus, ou qui consultent quatre à cinq jours suivant un RSNP pour une contraception d'urgence. Par contre, ces recommandations sont actuellement difficiles à appliquer par les cliniciens québécois, du fait que l'ulipristal n'est pas remboursé par le régime public. Les cliniciens reconnaissent l'importance de l'accessibilité à des méthodes efficaces de contraception d'urgence afin de prévenir les grossesses non désirées et ainsi réduire le taux d'avortement au Québec.

En raison de l'interaction entre l'ulipristal et les contraceptifs hormonaux, le lévonorgestrel pourrait être préférable chez les femmes prenant un contraceptif hormonal de façon régulière, mais ayant récemment oublié de prendre des doses.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue de l'association de santé des femmes « Women's Health Initiative Network ».

L'association souligne l'importance de la santé des femmes et le fait que celle-ci est souvent mal soutenue, notamment lorsqu'on considère le nombre élevé de grossesses non planifiées au Canada. L'inobservance de la contraception serait principalement responsable des grossesses non planifiées chez les femmes âgées de 20 à 29 ans. Lorsqu'une grossesse non planifiée survient, la carrière professionnelle et les projets de la femme peuvent être fortement affectés. Le lévonorgestrel est actuellement la seule contraception orale d'urgence accessible, bien qu'il ne soit peut-être pas l'option optimale pour toutes les femmes, particulièrement pour celles dont l'IMC est de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus et celles consultant plus de 72 heures suivant un RSNP. Les patientes valorisent la liberté de choix et l'accessibilité à différentes options de traitement, en particulier dans un domaine sensible tel que la contraception d'urgence.

## Besoin de santé

La majorité des Québécoises préoccupées par le risque d'une grossesse non désirée consultent rapidement pour obtenir une contraception d'urgence, soit dans les 24 à 48 heures suivant un RSNP. Au Québec, la contraception orale d'urgence repose sur un traitement au lévonorgestrel, lequel est homologué pour prévenir une grossesse dans les 72 heures suivant un RSNP. Bien que son efficacité diminue avec l'augmentation du délai entre la prise du produit et le RSNP, il est présentement utilisé dans la pratique clinique jusqu'à 120 heures suivant un RSNP. Il existe donc un besoin de santé pour une contraception orale d'urgence dont l'efficacité serait démontrée jusqu'à 120 heures suivant un RSNP, soit l'intervalle de temps correspondant à la durée de vie des spermatozoïdes dans les voies génitales. L'ulipristal représenterait une option de traitement supplémentaire pour prévenir les grossesses non désirées jusqu'à 120 heures suivant un RSNP et comblerait ainsi un besoin de santé.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'Ella<sup>MC</sup> pour la contraception oral d'urgence est démontrée. Cependant, les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique d'Ella<sup>MC</sup> est similaire à celle de son comparateur.

#### Motifs de la position majoritaire

- Les données issues des études de Glasier (2010) et de Fine (2010) permettent de reconnaître l'efficacité de l'ulipristal pour prévenir une grossesse s'il est administré dans les 120 heures suivant un RSNP, par rapport à l'absence de traitement.
- L'étude de phase III comparative (Glasier 2010) démontre que l'ulipristal est non inférieur au lévonorgestrel pour prévenir la grossesse, s'il est administré dans les 72 heures suivant un RSNP. Cependant, la supériorité de l'ulipristal n'est pas démontrée.
- L'ulipristal est bien toléré. Son profil d'innocuité est similaire à celui du lévonorgestrel.
- Les résultats issus de l'analyse groupée combinant ceux des études de Glasier (2010) et de Creinin (2006) sont empreints d'une trop grande incertitude pour reconnaître la supériorité de l'ulipristal sur le lévonorgestrel.
- La preuve soumise ne permet pas de conclure quant à l'influence de l'IMC sur l'efficacité de l'ulipristal, par rapport au lévonorgestrel. Les comparaisons demeurent de nature

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

exploratoire.

- L'ulipristal représenterait une option de traitement supplémentaire pour prévenir les grossesses non désirées jusqu'à 120 heures suivant un RSNP et comblerait ainsi un besoin de santé.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Malgré l'incertitude associée aux résultats de l'analyse groupée combinant ceux des études de Glasier (2010) et de Creinin (2006), une efficacité incrémentale en faveur de l'ulipristal peut être reconnue.
  - Les données issues de l'analyse groupée indiquent une tendance en faveur de l'ulipristal pour prévenir une grossesse pour les périodes 0-24 heures et 0-72 heures.
  - Bien que peu de patientes aient reçu la contraception orale d'urgence plus de 72 heures suivant un RSNP, l'analyse groupée montre une différence statistiquement significative en faveur de l'ulipristal pour la période 0-120 heures, et ce, même lorsque les covariables ne sont pas considérées.
- Dans ce contexte particulier, certaines considérations éthiques relevant du respect de l'autonomie reproductive des femmes appuient la reconnaissance d'un incrément en faveur de l'ulipristal.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 30 mg d'ulipristal est de 25,94 \$. Il est supérieur à celui du lévonorgestrel, dont le coût varie de 8,60 \$ à 8,77 \$ selon qu'un comprimé de 1,5 mg ou deux comprimés de 0,75 mg sont administrés.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-efficacité incrémental de l'ulipristal comparativement au lévonorgestrel, pour la prévention d'une grossesse lorsque le médicament est pris dans les 120 heures suivant un RSNP. Cette analyse se base sur les résultats de l'analyse groupée combinant ceux de l'étude de Glasier (2010) et de Creinin (2006), suggérant que l'ulipristal est supérieur dans la prévention des grossesses non désirées. Toutefois, les résultats de cette analyse ne sont pas retenus puisque l'INESSS considère plutôt une similarité entre ces deux produits. Sur cette base, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat.

#### **Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ulipristal au lévonorgestrel pour la contraception orale d'urgence dans les 120 heures suivant un rapport sexuel non protégé (INESSS)**

Médicament	Coût de traitement <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Ulipristal	25,94 \$	s.o.
Coût moyen pondéré	8,64 \$	
Lévonorgestrel (une fois 1,5 mg)	8,60 \$	77 %
Lévonorgestrel (deux fois 0,75 mg)	8,77 \$	23 %

s.o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018, selon le nombre d'unités vendues.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).



Il ressort de cette analyse que le coût de traitement avec l’ulipristal (25,94 \$) est plus élevé que le coût moyen pondéré de ses comparateurs (8,64 \$). Par conséquent, l’INESSS juge qu’il ne constitue pas une stratégie efficiente pour la contraception orale d’urgence.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Malgré la vaste disponibilité des méthodes contraceptives, 40 à 50 % des grossesses au Canada ne sont pas planifiées, ce qui représente un peu plus de 180 000 cas annuellement. Près de la moitié de celles-ci se soldent par un avortement, 38 % par une naissance et 13 % par une fausse couche. Parmi les grossesses non planifiées qui sont menées à terme, un taux élevé de complications est observé, notamment l’accouchement prématuré et l’insuffisance pondérale à la naissance. Par ailleurs, la grossesse non désirée peut fortement affecter la carrière professionnelle et les projets de la femme. Ainsi, quelle que soit l’issue de cette grossesse, ses répercussions psychosociales affectent la santé et le bien-être des femmes concernées et de leur famille.

Du point de vue économique, les grossesses non désirées occasionnent des dépenses considérables pour le système de soins. Au total, les coûts directs associés à ces grossesses s’élèvent à 320 millions de dollars par année pour les femmes âgées de 18 à 44 ans et à 175 millions de dollars par année pour la tranche d’âge de 20 à 29 ans. Par ailleurs, les frais associés aux congés parentaux peuvent également être importants.

**Analyse d’impact budgétaire**

Une analyse d’impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l’ulipristal pour la prévention d’une grossesse non désirée lorsque le médicament est pris dans les 120 heures suivant un RSNP. Elle repose notamment sur des données de réclamation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l’avis d’experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l’analyse d’impact budgétaire**

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>MARCHÉ CIBLÉ</b>		
Unités considérées	Ordonnances	Quantités vendues
Évolution du marché	Stable	Diminution
Nombre d’unités (3 ans)	■ par année	42 081, 41 157 et 40 233
Parts de marché (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	19 %, 24 %, 29 %
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût du lévonorgestrel	■ \$	8,64 \$

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de ■ ordonnances.

Dans l’ensemble, l’INESSS est d’avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche différente de celle préconisée par le fabricant. Il a ainsi plutôt basé son analyse sur les quantités fournies de contraceptifs oraux d’urgence, qu’il a ajustées pour considérer que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

certain comparateurs s'administrent en deux comprimés de 0,75 mg plutôt qu'en un seul comprimé de 1,5 mg. En outre, les changements suivants ont un effet sur les résultats :

- Évolution du marché : Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, la quantité de contraceptifs oraux d'urgence est en diminution depuis 4 ans.
- Parts de marché : Elles ont été augmentées, comparativement à celles retenues par le fabricant. Les parts, pour chacune des trois années de l'analyse, ont été extrapolées à partir des quantités d'ulipristal réclamées aux assurances privées (données d'IQVIA).
- Coût du lévonorgestrel : Le coût moyen pondéré des contraceptifs oraux d'urgence a été utilisé, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018.

### Impacts budgétaires de l'inscription d'Ella<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	205 445 \$	253 711 \$	299 737 \$	758 953 \$
Quantités	7 920	9 783	11 555	29 258
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	145 927 \$	180 253 \$	212 903 \$	539 083 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			453 277 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			589 292 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations tiennent compte des parts de marché du fabricant (■ %, ■ % et ■ % aux années 1, 2 et 3, respectivement).

d Les estimations tiennent compte d'un marché stable, avec une moyenne de quantités vendues par année basée sur les quatre dernières années (44 852 unités).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 539 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant le remboursement de l'ulipristal.

#### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Ella<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour la contraception orale d'urgence.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- L'ulipristal est une contraception d'urgence efficace jusqu'à 120 heures suivant un RSNP.
- D'un point de vue réglementaire, l'ulipristal se différencie du lévonorgestrel par son avis de conformité permettant sa prise jusqu'à 120 heures suivant un RSNP, ce qui offre un prolongement de la fenêtre de prescription de deux jours comparativement au lévonorgestrel.
- Comparativement au lévonorgestrel, dont l'efficacité et l'innocuité sont jugées similaires, le coût de traitement de l'ulipristal est plus élevé. Ce dernier n'est donc pas jugé efficient.
- Des coûts additionnels d'environ 539 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pour les trois premières années suivant l'inscription de l'ulipristal.

- Bien que la reconnaissance de valeur thérapeutique incrémentale de l'ulipristal n'ait pas été reconnue, le comité est sensible aux répercussions d'une grossesse non désirée, tant sur la santé et le bien-être de la femme que sur son environnement et le système de soins. De plus, il reconnaît l'importance de l'accessibilité à des méthodes efficaces de contraception d'urgence afin de prévenir les grossesses non souhaitées et ainsi réduire le taux d'avortement au Québec. Donc, dans ce contexte spécifique de santé publique, considérant la sensibilité des enjeux liés aux grossesses non désirées, le comité juge que le bénéfice sociétal potentiel de l'inscription de l'ulipristal contrebalance l'incertitude des données cliniques et les coûts supplémentaires associés.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Black A, Guilbert E, Costescu D, et coll.** Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). J Obstet Gynaecol Can 2015;37(10):936-42.
- **Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et coll.** Progesterone receptor modulator for emergency contraception: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2006;108(5):1089-97.
- **Fine P, Mathe H, Ginde S, et coll.** Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. Obstet Gynecol 2010;115(2):257-63.
- **Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et coll.** Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011;84(4):363-7.
- **Glasier A, Cameron GE, Fine PM, et coll.** Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: A randomized non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010;375(9714):555-62.
- **Guilbert E, Wagner M-S, Bérubé J, et coll.** Protocole de contraception du Québec – Mise à jour 2018. Institut national de santé publique du Québec 2018;106p.
- **Shen J, Che Y, Showell E, et coll.** Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).