Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

NEXTSTELLIS[MC]

Prévention de la grossesse

Avis transmis au ministre en avril 2024

Marque de commerce : Nextstellis
Dénomination commune : Estétrol monohydraté/drospirénone
Fabricant : Search Phm
Forme : Comprimé
Teneur : 15 mg – 3 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Nextstellis[MC] sur les listes des médicaments pour la prévention de la grossesse, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'obstétriciens-gynécologues a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nextstellis[MC] est un contraceptif oral combiné (COC) monophasique à base de drospirénone et d'estétrol monohydraté. La drospirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone aux effets antiminéralocorticoïdes. L'estétrol (E4) est une forme synthétique d'œstrogène naturellement produite par le foie du fœtus humain pendant la grossesse et synthétisée à partir d'une source végétale pour son utilisation dans Nextstellis[MC]. L'E4 a des propriétés œstrogéniques plus faibles et une affinité plus sélective pour les récepteurs des œstrogènes que celles de l'éthinylestradiol (EE). Il agit comme un agoniste d'œstrogènes dans le vagin, l'utérus et l'endomètre, les os et le cerveau, et comme un antagoniste dans les tissus mammaires (Searchlight 2021). Nextstellis[MC] s'administre par voie orale selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés actifs suivis de 4 jours de comprimés inactifs. L'association estétrol/drospirénone est indiquée pour « la prévention de la grossesse ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de Nextstellis[MC] par l'INESSS pour cette indication.

Bref historique

Février 2022 Refus d'inscription

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte sur la contraception

La contraception vise à prévenir la grossesse à l'aide de méthodes efficaces et sécuritaires permettant un retour rapide de la fertilité après leur arrêt (Black 2015). Les méthodes contraceptives le plus fréquemment utilisées au Canada sont les contraceptifs oraux et le condom, dans une proportion d'environ 50 % chacune (Black 2009, Lambert 2017). Entre 2007 et 2011, il est estimé qu'environ 16 % des femmes âgées de 15 à 49 ans utilisaient un contraceptif oral; la quasi-totalité d'entre elles prenait une formulation combinant l'EE et un progestatif (Rotermann 2015).

Les COC sont des médicaments oraux combinant un progestatif et un œstrogène. Le progestatif prévient principalement la grossesse en diminuant la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse, ce qui entraîne l'inhibition de l'ovulation; secondairement, le progestatif, en rendant la glaire cervicale inhospitalière pour les spermatozoïdes, diminue leur probabilité d'atteindre l'appareil reproducteur supérieur. L'œstrogène contribue également à l'activité contraceptive en inhibant la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante et le développement du follicule ovarien. Son rôle essentiel est cependant de stabiliser l'endomètre (en équilibre avec le progestatif) et d'ainsi contrôler le cycle et induire un schéma de saignement acceptable.

Le choix d'un contraceptif doit tenir compte des préférences, des caractéristiques cliniques et de la réponse individuelle des femmes de façon à maximiser leur observance thérapeutique et ainsi prévenir les grossesses non planifiées (GNP). Le contraceptif idéal devrait être efficace, sûr, discret, facilement réversible et adéquatement contrôlé par l'utilisatrice tout en ne nuisant pas à sa qualité de vie.

Plusieurs COC et leurs génériques sont inscrits sur la *Liste des médicaments*. Ils contiennent de l'EE à des doses de 20 µg à ≥ 30 µg en association avec un progestatif (désogestrel [Linessa[MC], Marvelon[MC] et ses génériques]; drospirénone [Yaz[MC], Yasmin[MC] et leurs génériques]; lévonorgestrel [Alesse[MC] et ses

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

génériques, Triquilar[MC], Min-ovral[MC] et ses génériques, Seasonale[MC] et Seasonique[MC]], noréthindrone [Brevicon[MC], Synphasic[MC] et Select[MC]]; acétate de noréthindrone [Minestrin[MC] et Loestrin[MC]] et norgestimate [génériques de Tri-cyclen[MC]]).

L'indice de Pearl (IP) et les tables de survie en matière d'échec de contraception constituent les principaux outils pour mesurer l'efficacité contraceptive. L'IP représente le nombre de grossesses observées pour 100 femmes-année d'exposition. Les exigences d'évaluation des contraceptifs oraux se basent sur l'estimation ponctuelle de l'IP et l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) correspondant. Celles de Santé Canada datent de 2002 et stipulent que la différence entre la borne supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle de l'IP doit être inférieure à 1, alors que pour celles de la Food and Drug Administration (FDA), qui datent de 2019, la borne supérieure de l'IC95 % de l'IP doit être inférieure à 5. Pour la FDA, les principaux résultats d'efficacité doivent être calculés en utilisant la population de l'essai des femmes ≤ 35 ans au moment de l'inscription à l'étude, car la probabilité de grossesse diminue avec l'âge.

Les COC constituent une méthode de contraception efficace avec un taux d'échec d'*utilisation parfaite* d'environ 0,3 %, mais un taux d'échec d'*utilisation réelle* de 7 à 9 % au cours de la 1re année d'utilisation (Trussell 2011). Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'utilisation correcte et continue d'un COC permet d'obtenir moins de 1 grossesse pour 100 femmes dans la 1re année d'utilisation (OMS 2022).

Les résultats d'efficacité des COC indiquent une augmentation de l'IP au courant des dernières années. Cette augmentation pourrait être due à la diminution graduelle des doses d'œstrogène et de progestatif contenues dans les COC afin d'améliorer le profil de tolérance, à la réalisation plus fréquente de tests de grossesse plus sensibles et à l'inclusion de populations moins observantes dans les études (Trussel 2013). L'origine ethnique hispanique, les grossesses antérieures et l'absence d'utilisation préalable de contraceptifs hormonaux seraient également associées à un taux d'échec accru du contraceptif, les IP étant par ailleurs généralement plus élevés dans les études américaines que dans les études européennes (Gerlinger 2014).

Besoin de santé

Malgré les nombreuses méthodes contraceptives offertes, le taux de GNP reste élevé. Les COC à base d'EE ont généralement un profil de saignement acceptable; toutefois, l'EE peut avoir des effets indésirables tels que les maux de tête, les nausées, les perturbations d'humeur, la prise de poids et le risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), lesquels peuvent influencer l'observance chez les utilisatrices de COC.

Il existe donc un besoin de nouveaux COC efficaces, bien tolérés et au profil d'effets secondaires favorable, qui répondent aux besoins des femmes sans nuire à leur qualité de vie.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Lors de sa 1re évaluation, la valeur thérapeutique de l'association estétrol/drospirénone n'a pas été reconnue (INESSS 2022). L'analyse s'appuyait principalement sur une étude européenne (C301) et une étude américaine (C302) dont les résultats sur l'IP étaient discordants. Celui de l'étude américaine (2,65 [IC95 % : 1,73 à 3,88]) était beaucoup plus élevé que celui de l'étude européenne (0,47 [IC95 % : 0,15 à 1,11]). L'IP de l'étude européenne remplissait les exigences de Santé Canada et de la FDA et était inférieur à 1, comme celui des COC inscrits sur les listes, alors que celui de l'étude américaine ne remplissait que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

les exigences de la FDA. Bien qu'il ait été soulevé que cette différence pouvait s'expliquer par la disparité des caractéristiques démographiques des participantes, l'incertitude de l'efficacité contraceptive de l'association a empêché de conclure que celle-ci comblerait un besoin de santé.

Présente évaluation

Pour les présents travaux, les études pivots C302 et C301 (Creinin 2021, Gemzell-Danielsson 2022) et les études de soutien C201 et C202 (Duijkers 2021, Douxfils 2020, Klipping 2021) évaluées antérieurement (INESSS 2022), ainsi que des analyses *post hoc* portant sur les données regroupées des études C302 et C301 (Chen 2022, Creinin 2023, Jensen 2022, Kaunitz 2022) ont été soumises par le fabricant.

Résultats des études C302 et C301 regroupées

Il s'agit de 2 essais de phase III multicentriques, non comparatifs et à devis ouvert, réalisés dans 77 sites aux États-Unis et 7 au Canada (C302) ou dans 69 sites en Europe et 10 en Russie (C301). Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité, le contrôle du cycle et l'innocuité de l'association estétrol/drospirénone. L'étude C302 a été réalisée sur 1 864 femmes et l'étude C301, sur 1 553 femmes. Pour être admises, les participantes devaient présenter un risque de grossesse et être âgées de 16 à 50 ans (ou de 18 à 50 ans pour l'étude C301). Elles devaient avoir des antécédents de cycles menstruels réguliers (21 à 35 jours) en l'absence de contraception hormonale et présenter un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ou égal à 35 kg/m^2. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent le tabagisme chez les femmes de 35 ans ou plus, l'hypertension artérielle, les antécédents de maladie thromboembolique, de troubles cardiovasculaires et de troubles cérébrovasculaires.

L'association estétrol/drospirénone était administrée à raison de 1 comprimé 1 fois par jour, environ à la même heure de la journée, selon un schéma posologique de 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inactifs, pendant 13 cycles consécutifs de 28 jours. La prise quotidienne des comprimés, l'utilisation d'autres moyens de contraception, l'occurrence des rapports sexuels et la survenue des saignements devaient être documentées dans un journal. Un test de grossesse urinaire était effectué au cours de tous les cycles sans saignement dans les 7 jours suivant la prise du dernier comprimé actif. L'observance du contraceptif était évaluée à l'aide des données du journal sur l'ensemble de l'étude et par cycle. Cette observance était définie par le nombre réel de comprimés pris, selon les données du journal de la participante, divisé par le nombre attendu de comprimés pris sur la base du nombre total de jours de traitement.

Le paramètre d'évaluation principal est le nombre de grossesses, estimé à l'aide de l'IP dans la population en intention de traiter (ITT) des femmes âgées de 16 à 35 ans (étude C302) ou de 18 à 35 ans (étude C301) au moment de l'inclusion et présentant des cycles à risque. Un cycle à risque est celui au cours duquel aucune autre méthode contraceptive n'a été utilisée par les participantes et durant lequel celles-ci ont confirmé avoir eu des rapports sexuels. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent l'IP d'échec de la méthode *(method failure Pearl Index*) et le taux cumulé de grossesses dans le groupe des femmes âgées de 16 à 35 ans et dans la population globale (16 à 50 ans). Les autres paramètres sont les saignements et l'innocuité.

Les données de ces 2 études ont été combinées afin d'augmenter le nombre total de femmes et d'accroître la puissance de façon à analyser l'efficacité, l'innocuité et le profil de saignement pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

différents sous-groupes (Chen 2022, Creinin 2023, Jensen 2022, Kaunitz 2022). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des études C302 et C301 (Creinin 2021, Gemzell-Daniellson 2022, Jensen 2022)

Paramètre d'évaluation	Estétrol/drospirénone		
	C302 n = 1 524	C301 n = 1 313	Combinées n = 2 837
Indice de Pearl[a] (IC95 %) Différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'IP	2,65 (1,73 à 3,88) 1,23	0,47 (0,15 à 1,11) 0,64	1,52 (1,04 à 2,16) 0,64
Taux cumulé de grossesses[b] (IC95 %)	2,06 (1,40 à 3,04)	0,45 (0,19 à 1,09)	1,28 (0,83 à 1,73)
Indice de Pearl d'échec de la méthode[c] (IC95 %) Différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'IP	1,43 (0,78-2,39) 0,96	0,29 (0,06 à 0,83) 0,54	0,84 (0,49 à 1,34) 0,50
Taux cumulé de grossesses dues à l'échec de la méthode[d] (IC95 %)	1,18 (0,69 à 2,01)	0,28 (0,09 à 0,86)	0,73 (0,38 à 1,08)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IP : Indice de Pearl.

a Nombre de grossesses pendant le traitement pour 100 années-femmes d'exposition chez les femmes de 16 à 35 ans, en considérant uniquement les cycles à risques.

b Défini par le nombre de grossesses sur un an, selon l'analyse de la table de survie pour les femmes de 16 à 35 ans.

c Le *Method failure Pearl Index* a été calculé selon la même méthode que pour l'IP, en excluant les grossesses dues à la prise incorrecte du COC.

d Défini par le nombre de grossesses dues à l'échec de la méthode sur 1 année, selon la table de survie pour les femmes âgées de 16 à 35 ans.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de ces 2 études sont les suivants :

- Elles sont de bonne qualité méthodologique.
- Le regroupement des données n'était pas prévu lors de l'élaboration des devis d'études individuels. Il a été réalisé dans le but d'effectuer des analyses dans certains sous-groupes d'intérêt et d'éventuellement expliquer la variabilité des IP entre les études. Considérant la grande similarité des critères d'inclusion et d'exclusion des études C301 et C302, le regroupement des données est jugé acceptable.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Malgré le taux d'abandons de 46,3 % dans l'étude américaine C302 et de 21,6 % dans l'étude européenne C301, la proportion de perte au suivi est acceptable. Les cliniciens consultés estiment qu'un taux d'abandons similaire à celui de l'étude C301 est attendu chez la population québécoise.
- Les essais ne sont pas réalisés à l'insu des participantes ni des investigateurs. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal et du profil d'innocuité caractéristique de l'association estétrol/drospirénone, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent dans le contexte de la prévention de la grossesse. L'IP est un outil de mesure validé et fiable du taux de grossesse.
- Aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée; seules des statistiques descriptives sont présentées pour tous les paramètres, ce qui est standard dans les études évaluant l'efficacité de contraceptifs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Les critères d'exclusion reflètent les contre-indications générales des COC; seule l'exclusion des femmes ayant un IMC de plus de 35 kg/m^2 est déplorée par certains cliniciens en raison de la proportion croissante des femmes qu'elles représentent en pratique courante.
- Les caractéristiques de base des participantes sont suffisamment détaillées. La majorité (82,9 %) des femmes incluses dans l'analyse principale étaient d'origine caucasienne et provenaient d'Amérique du Nord (50,6 % des États-Unis et 4,7 % du Canada). L'IMC variait de 25,0 à 29,9 chez 23,1 % des femmes et de 30 à 35 chez 14,9 % d'entre elles. La majorité des femmes étaient nullipares (65,6 %). La plupart (76,5 %) n'avaient jamais fumé, 15,5 % étaient fumeuses et 8,0 %, ex-fumeuses. Environ la moitié des participantes utilisaient un autre contraceptif auparavant, et 49,3 % n'en avaient pas utilisé dans les 3 mois précédents (dont 20,5 % qui n'en avaient jamais utilisé).
- La population des études combinées diffère légèrement de celle susceptible de prendre des COC au Québec, en raison de la proportion plus grande de femmes d'origine autre que caucasienne, et du pourcentage inférieur de femmes ayant un IMC ≥ 30. Selon les cliniciens, l'origine ethnique des femmes québécoises prenant des COC se rapproche davantage de celle de l'étude C301 (98,6 % caucasienne), alors que leur IMC se rapproche de celui de l'étude C302 (23,2 % des participantes ayant un IMC ≥ 30).
- Le devis utilisé est conforme aux exigences de Santé Canada sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens; bien qu'une comparaison avec un COC inscrit sur les listes des médicaments aurait été souhaitable, l'absence de comparateur demeure acceptable.

L'IP chez les femmes de 16 à 35 ans avec cycles à risques de l'étude américaine C302 ne respecte pas les normes de Santé Canada, mais il est conforme à celles de la FDA. L'IP global (2,09 [IC95 % : 1,39 à 3,03]) des femmes de 16 à 50 ans pour tous les cycles d'exposition de cette étude respecte tant les normes de la FDA que celles de Santé Canada. Il est à noter que ces dernières ne précisent pas l'âge de la population sur laquelle l'IP doit être calculé, ni si ce calcul doit être basé sur les cycles à risques ou sur tous les cycles d'exposition. L'IP de l'étude C301, calculé chez les femmes de 18 à 35 ans avec cycles à risques, respecte les normes de Santé Canada et de la FDA.

L'IP calculé pour les 2 études combinées chez les femmes de 35 ans et moins avec des cycles à risques respecte les normes de Santé Canada et de la FDA. Cependant, ce résultat est exploratoire. Les taux cumulés de grossesses en cours de traitement observés dans la population des femmes de 35 ans ou moins et dans la population globale, à partir des tables de survie, sont cohérents avec les IP.

Les données combinées suggèrent que le contraceptif est efficace dans les différents sous-groupes analysés selon l'âge (16-25 ans, 26-35 ans ou 36-50 ans), l'IMC (< 25, 25 à 29,9 ou 30 à 35), la survenue ou non d'une grossesse antérieure, la durée de l'expérience antérieure d'une contraception orale (> 3 mois ou ≤ 3 mois), l'origine ethnique, la région, le statut tabagique (non-fumeuse, ancienne fumeuse, fumeuse), l'observance (élevée [≥ 99 %] ou pas [< 99 %]). Un IMC ≥ 30 n'a pas été lié à un IP plus élevé. Les facteurs qui semblent associés à un IP plus élevé sont une grossesse antérieure, la race noire, un plus jeune âge et une faible observance thérapeutique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats des 2 études combinées montrent que la majorité des participantes (82,9 à 90,8 %) n'ont oublié aucun comprimé. Les proportions respectives de participantes aux études C302 et C301 ayant rapporté avoir oublié 1 comprimé étaient de 9,1 et 6,1 %, 2 comprimés, de 3,6 et 2,0 %, et plus de 2 comprimés, de 5,3 et 1,8 %, sur tous les cycles.

Une analyse exploratoire portant sur les données regroupées des femmes de 16 à 35 ans avec cycles à risque (Creinin 2023) suggère que le taux de grossesse par cycle augmente avec le nombre de comprimés omis dans le mois. En effet, il est de 0,09 (IC95 % : 0,05 à 0,12) pour les cycles au cours desquels aucun comprimé n'a été omis, de 0,25 (IC95 % : 0 à 0,73) pour les cycles durant lesquels 1 comprimé a été oublié, de 0,83 (IC95 % : 0 à 2,44) lorsque 2 comprimés ont été oubliés et de 1,59 (IC95 % : 0,02 à 2,98) pour les cycles au cours desquels plus de 2 comprimés ont été omis. Aucune grossesse n'a été enregistrée lorsque les instructions relatives à la prise de comprimés manqués ont été suivies et toutes les grossesses liées à l'omission de comprimés ont eu lieu dans les 3 premiers cycles. Des informations étaient manquantes dans le journal de 2 participantes européennes pour le mois de la conception, et donc aucun calcul d'observance n'a pu être fait pour ces grossesses.

Innocuité

Quant à l'innocuité regroupée (Chen 2022), un peu plus de la moitié (52,3 %) des 3 417 femmes de 16 à 50 ans ayant participé aux études C302 et C301 ont présenté des effets indésirables, dont 28,7 % ont été considérés comme étant liés au traitement. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents sont ceux généralement attendus des COC, soit les EI liés aux saignements (9,5 %), la sensibilité ou douleur aux seins (4,0 %), l'acné (3,3 %), les maux de tête (3,2 %), les perturbations de l'humeur (3,2 %), la dysménorrhée (2,5 %) et la prise de poids (2,2 %). Environ 9,9 % des femmes ont cessé le COC en raison des EI et 8,0 % pour des EI liés au traitement. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 38 (1,1 %) des participantes. Seuls 3 de ces EI ont été considérés comme liés au contraceptif, soit 1 hospitalisation pour aggravation de dépression, 1 grossesse ectopique et 1 thrombose des membres inférieurs (résolue sans séquelle après un traitement anticoagulant). Un décès causé par surdose a été signalé, mais il n'est pas considéré comme lié au contraceptif.

Profil de saignement

Le profil de saignements a été analysé pour tous les cycles (33 815) durant lesquels les participantes de tout âge des études C301 et C302 ont reçu le médicament (Kaunitz 2022). Sur les 3 409 participantes, 104 (3,0 %) ont abandonné l'étude en raison d'EI liés aux saignements. Ceux rapportés le plus fréquemment étaient les saignements irréguliers (4,7 %), les hémorragies vaginales (3,0 %) et la dysménorrhée (2,5 %). En moyenne, 89 % des participantes ont eu des saignements prévus aux cycles 1 à 12. Pour ce qui est des saignements/spotting imprévus, 40,8 % des 2 234 participantes ayant suivi les 13 cycles des études n'en ont rapporté aucun et 33,8 % en ont rapporté au cours de 1 ou 2 cycles seulement. Leur incidence avait tendance à diminuer des cycles 1 à 4 et à demeurer relativement stable par la suite. Quant à l'aménorrhée, elle a été rapportée par 5,8 à 7,8 % des femmes, selon les cycles. Les risques de saignements/spotting imprévus et d'aménorrhée s'étaient accrus chez les participantes ayant oublié des comprimés, et avaient tendance à augmenter avec le nombre de comprimés omis.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de Nextstellis[MC], l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ni d'association de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 8 communications de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens se disent confiants en l'efficacité de l'association estétrol/drospirénone. Ils rappellent notamment que l'efficacité contraceptive d'un COC est principalement assurée par le progestatif et que la drospirénone est déjà utilisée dans d'autres COC ainsi que dans un contraceptif à progestatif seul, tous reconnus comme efficaces.

Selon eux, les IP divergents des études C302 et C301 peuvent s'expliquer par des facteurs populationnels; ils précisent que cela démontre que la contraception est efficace lorsque les consignes de prise sont respectées. Les cliniciens croient que l'accès plus difficile aux soins de santé de 1re ligne, l'acceptation culturellement moins élevée de la contraception ainsi que la confiance moindre envers les soins de santé en général chez les Américaines en comparaison des Européennes pourraient expliquer l'écart entre les études pour ce qui est des abandons de traitement et de l'observance. Selon eux, les Québécoises susceptibles de recevoir Nextstellis[MC] se rapprochent davantage de la population européenne sur ces points. Par ailleurs, les cliniciens croient que les normes de Santé Canada datant de 2002 devraient être révisées pour tenir compte du fait que les IP sont plus élevés dans les études cliniques contemporaines, notamment en raison des teneurs en hormone plus faibles qu'auparavant dans les COC et de l'inclusion de population moins observantes à leur traitement. Selon eux, les normes de la FDA sont plus adaptées aux études actuelles.

Malgré l'exclusion des femmes ayant un IMC > 35 des études cliniques, les cliniciens rapportent qu'ils sont autant disposés à prescrire Nextstellis[MC] à ces femmes qu'un autre COC.

Selon eux, le profil d'innocuité de Nextstellis[MC] observé dans les études correspond à celui attendu d'un COC, avec une incidence potentiellement moindre d'EI liés aux œstrogènes. Ils mentionnent que cela serait plausible, car l'E4 a une puissance œstrogénique moins grande que l'EE et un effet antagoniste sur les récepteurs des œstrogènes au niveau du tissu mammaire. Un clinicien a d'ailleurs souligné que la proportion de femmes ayant rapporté une mastalgie et des nausées semble plus faible que dans les études portant sur d'autres COC. Bien que l'E4 semble avoir un effet moins important sur le débalancement des facteurs de coagulation en comparaison de l'EE, les cliniciens sont d'avis que des études de plus grande envergure sont nécessaires pour se prononcer sur le risque de thrombose associé à Nextstellis[MC]. Pour l'instant, ils se basent sur la monographie du produit et considèrent que l'utilisation de ce contraceptif fait l'objet des mêmes contre-indications que les autres COC. Enfin, les cliniciens consultés sont rassurés par le profil de saignement similaire à celui des COC à base d'EE, car une hausse de l'incidence des saignements/spotting imprévus est négativement corrélée à la persistance de l'utilisation de la contraception.

Concernant le besoin de santé, les cliniciens soulignent que le principal défi dans la prévention des GNP réside dans l'accessibilité de la contraception, mais également dans l'accès à une méthode contraceptive bien tolérée par la femme, car la tolérance est directement liée à l'utilisation adéquate de la méthode. À cet égard, ils rappellent que plusieurs essais et erreurs individualisés sont souvent nécessaires avant de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

trouver un contraceptif qui produira un schéma de saignement acceptable et sera bien toléré par l'utilisatrice.

Les cliniciens soulignent que tous les autres COC actuellement offerts contiennent de l'EE. Par conséquent, ils croient que Nextstellis[MC], par son profil d'EI potentiellement différent de l'E4, pourrait contribuer à réduire le nombre de GNP. En effet, ils ont mentionné qu'ils suggéreront l'association estétrol/drospirénone en 1[er] lieu pour des femmes ayant eu des EI liés aux œstrogènes avec les COC conventionnels, mais aussi pour d'autres catégories d'utilisatrices, entre autres, celles qui ont des inquiétudes au sujet de la prise d'hormones ou qui ont des comorbidités pouvant être influencées par les œstrogènes. Finalement, les cliniciens croient que les caractéristiques de l'E4 pourraient convaincre certaines femmes ayant perdu confiance en la contraception et son innocuité de l'essayer.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Malgré l'offre d'un large éventail de contraceptifs, le taux de grossesse non planifiée reste élevé. Il existe donc un besoin de nouveaux contraceptifs efficaces et bien tolérés, au profil d'EI différent.
- L'ensemble des résultats d'efficacité repose sur 2 études de bonne qualité méthodologique, dont les résultats présentent des disparités. L'IP de l'étude américaine (C302) est supérieur à ceux des COC inscrits sur les listes alors que celui de l'étude européenne (C301) est similaire à ces derniers. L'IP calculé pour les 2 études combinées respecte les normes de Santé Canada et de la FDA.
- Des analyses de sous-groupes exploratoires portant sur les données combinées des 2 études confirment que la divergence entre les IP américain et européen s'explique vraisemblablement par des différences de caractéristiques démographiques des participantes et de niveaux d'observance. Les cliniciens consultés estiment que l'observance des Québécoises est généralement similaire à celle de la population européenne, en raison notamment de l'acceptation plus élevée de la contraception que celle des Américaines.
- Le profil d'innocuité et le profil de saignement de l'association estétrol/drospirénone sont acceptables et comparables à ceux des autres COC inscrits sur les listes, de l'avis des experts consultés. Selon eux, l'effet œstrogénique moins puissant de l'E4 et son effet antagoniste sur les récepteurs des œstrogènes au niveau du tissu mammaire pourraient occasionner moins d'EI liés aux œstrogènes, bien que cela demeure à confirmer.
- Les cliniciens consultés sont confiants quant à l'efficacité de Nextstellis[MC], d'autant plus que la drospirénone est déjà utilisée dans d'autres contraceptifs oraux. Selon eux, l'association estétrol/drospirénone pourrait contribuer à réduire le nombre de grossesses non planifiées en offrant une option différente aux femmes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association estétrol/drospirénone est reconnue pour la prévention de la grossesse.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent que l'efficacité d'un COC repose principalement sur le progestatif, et sont confiants en l'activité de la drospirénone, progestatif déjà utilisé dans d'autres contraceptifs oraux.
- Les membres sont rassurés par les nouvelles analyses de sous-groupes confirmant que les différences quant au taux d'observance et à certaines caractéristiques démographiques expliquent vraisemblablement l'écart entre les IP des études américaines et européennes analysées lors de la précédente évaluation.
- Les membres sont sensibles au fait que les cliniciens estiment que Nextstellis[MC] serait une option intéressante pour certaines femmes en raison de son profil d'EI différent de celui des COC à base d'éthinylestradiol.
- Les membres reconnaissent le besoin de nouvelles options contraceptives afin de favoriser l'individualisation du traitement et ainsi réduire le risque de grossesse non planifiée.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres en défaveur de la reconnaissance de la valeur thérapeutique déplorent l'absence de nouvelles études. Ils soulèvent l'incertitude entourant les analyses exploratoires fournies, qu'ils estiment insuffisantes pour pallier la divergence des IP issus des 2 études.
- Selon eux, en raison de l'incertitude entourant les données et de la présence de plusieurs autres COC sur les listes des médicaments, la documentation examinée ne permet pas de conclure que l'association estétrol/drospirénone comblerait un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Nextstellis[MC] et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition de Nextstellis[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b,c,d]	Coût d'acquisition par cycle de 28 jours[e]
Estétrol/drospirénone, Co. Nextstellis[MC]	1 comprimé 1 fois par jour pendant 28 jours	17,77 $/boîte de 28 Co. de 15 mg/3 mg	18 $
COMPARATEUR			
Contraceptifs oraux combinés (œstrogène et progestatif), Co. Plusieurs produits[f] et versions génériques	1 comprimé par jour (cycle de 28 jours ou de 91 jours[g])	6,22 à 16,63 $ par boîte	6 à 17 $

Co. : Comprimé.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit du prix de vente garanti (PVG) soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (janvier 2024).

c Prix par plaquette ou boîte de 28 comprimés. Le prix des produits avec un cycle de 91 jours est rapporté sur 28 jours.

d La mesure du prix le plus bas (PPB) s'applique à l'encadré (même dénomination commune, même forme et même teneur).

e Une adhésion parfaite au traitement est présumée. Ce coût exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

f Il s'agit de : Alesse 21[MC], Alesse 28[MC], Brévicon 0.5/35 (21)[MC], Brévicon 0.5/35 (28)[MC], Brévicon 1/35 (21)[MC], Brévicon 1/35 (28)[MC], Linessa 21[MC], Linessa 28[MC], Loestrin 1.5/30 (21)[MC], Loestrin 1.5/30 (28)[MC], Marvelon 21[MC], Marvelon 28[MC], Minestrin 1/20 (21)[MC], Minestrin 1/20 (28)[MC], Min-Ovral 21[MC], Min-Ovral 28[MC], Seasonale[MC], Seasonique[MC], Select 1/35 (21)[MC], Select 1/35 (28)[MC], Synphasic 21[MC], Synphasic 28[MC], Tri-Jordyna 21[MC], Tri-Jordyna 28[MC], Triquilar 21[MC], Triquilar 28[MC], Yasmin 21[MC], Yasmin 28[MC] et Yaz 28[MC].

g Il s'agit de : Seasonale[MC], Seasonique[MC] et leurs versions génériques.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficience de Nextstellis[MC] par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-conséquence soumise par le fabricant. En conséquence des constats cliniques qu'il émet, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se retrouvent ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type analyse	Minimisation des coûts
Population ciblée	Adolescentes ou femmes adultes désirant prévenir une grossesse
Traitements comparés	Nextstellis[MC] comparativement aux autres contraceptifs oraux combinés (œstrogène et progestatif)
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	1 an
Sources des données	Monographies de produit (posologie) Statistiques de facturation de la RAMQ (ordonnances standardisées de 28 jours)
Efficacité et innocuité	Bien que des différences puissent être observées entre Nextstellis[MC] et les autres contraceptifs oraux combinés, il s'agit d'options permettant d'individualiser la méthode de contraception en fonction des préférences et problèmes médicaux concomitants, et dont l'efficacité et l'innocuité sont somme toute considérées comme comparables en contexte de vie réelle
Coûts considérés et non considérés	D'acquisition, de services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Nextstellis[MC] aux contraceptifs oraux combinés sur une période de 1 an, pour la prévention des grossesses non désirées

Médicament	**Coût de traitement par année[a]**	**Parts de marché des médicaments[b, c]**
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Nextstellis[MC]	380,97 $	s. o.
Coût moyen pondéré	273,25 $	
Contraceptifs oraux combinés (œstrogène et progestatif)	273,25 $	100 %
Pour atteindre le coût moyen pondéré, le coût d'acquisition de Nextstellis[MC] doit être réduit d'au moins		28 %

s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er novembre 2022 au 31 octobre 2023, selon le nombre d'ordonnances standardisées de 28 jours.

c Pour fins de simplification, la pondération de chacun des médicaments n'est pas présentée.

Dans le cadre de la présente évaluation et conformément au processus qu'il a mis en place en 2018, l'INESSS a offert la possibilité au fabricant de réduire son prix de vente garanti (PVG) pour atteindre le coût moyen pondéré estimé. Le fabricant a décliné cette proposition.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficience de Nextstellis[MC]. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques (Avis aux fabricants, 2023), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

L'INESSS souligne la part importante qu'occupent les assurances privées au sein du RGAM dans le remboursement des COC (plus de 92 % des ordonnances). Une réduction du PVG assurerait que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'atténuation du fardeau économique, une condition pour l'inscription de Nextstellis[MC], s'applique à ces assureurs et profite à l'ensemble des bénéficiaires.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les GNP résultent principalement de la non-utilisation de la contraception ou de son échec en raison d'une utilisation irrégulière ou incorrecte. Environ 1 Québécoise sur 3 n'utilise pas de contraception régulièrement et 1 sur 10 n'en utilise jamais. De surcroît, environ 40 % des grossesses au Canada ne sont pas planifiées (Black 2015). Selon les résultats de l'étude PIXEL, menée en 2013-2014 auprès de 3 000 jeunes Québécois âgés de 17 à 29 ans, 5 % des femmes âgées de 17 à 20 ans et 26 % de celles âgées de 21 à 29 ans ont vécu au moins 1 grossesse au cours de leur vie; ces grossesses étaient non planifiées dans 91,4 % et 71,6 % des cas, respectivement. Par ailleurs, 3 % des 17 à 20 ans et 16 % des 21 à 29 ans ont vécu au moins 1 interruption volontaire de grossesse (Lambert 2017).

Les GNP constituent une préoccupation majeure de santé publique, car elles peuvent représenter un fardeau financier et émotionnel important pour les femmes et ont des conséquences néfastes sur leur santé, celle de leur enfant et de leur famille (Black 2015, Trussel 2013). Les femmes qui ont une GNP peuvent être plus susceptibles d'adopter des comportements malsains et sont exposées à un risque accru de dépression (Robbins 2021). L'augmentation de la sensibilisation et l'amélioration de l'accès à différentes options contraceptives pour accroître la satisfaction et l'observance sont nécessaires à la réduction des GNP et de leurs conséquences.

Par ailleurs, du point de vue environnemental, L'E4 pourrait avoir un impact moins important sur le milieu aquatique que l'EE, entre autres parce qu'il est majoritairement éliminé sous forme inactive dans l'urine et que l'EE persisterait plus longuement dans l'environnement (Mithra 2020). Une étude suggère également que l'E4 aurait un impact faible sur la fécondité des poissons, contrairement à l'EE (Baekelandt 2023). Selon les cliniciens, le niveau de sensibilisation des femmes aux impacts environnementaux des contraceptifs est incertain; il n'est pas sûr que cette caractéristique puisse influencer les préférences de certaines utilisatrices pour Nextstellis[MC].

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Des analyses de sous-groupes exploratoires portant sur les données combinées des 2 études confirment que la divergence entre les IP américain et européen s'explique vraisemblablement par les différences de caractéristiques démographiques des participants et des niveaux d'observance.
- Le profil d'innocuité de l'association estétrol/drospirénone est similaire à celui des COC actuellement remboursés, avec un risque potentiellement moindre d'EI liés aux œstrogènes, selon les cliniciens consultés.
- Les cliniciens sont confiants en l'efficacité de l'association estétrol/drospirénone, puisque l'efficacité d'un COC repose principalement sur le progestatif. Selon eux, l'IP américain plus élevé s'explique par des facteurs populationnels.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Un besoin de santé est présent pour de nouvelles options contraceptives au profil d'effets indésirables différent afin d'individualiser le traitement et ainsi réduire le risque de grossesse non planifiée.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le PVG de 1 boîte de 28 comprimés de Nextstellis[MC] est de 17,77 $. Une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience de Nextstellis[MC]. Son coût annuel de traitement (381 $) est supérieur (+108 $) au coût moyen de ses comparateurs (273 $). Une baisse de prix d'au moins 28 % du PVG doit s'appliquer pour atteindre le coût moyen pondéré.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience de Nextstellis[MC].
- L'E4 aurait potentiellement un impact moins élevé sur l'environnement aquatique que l'EE; cependant, des études de plus grande envergure sont requises afin de caractériser les effets des contraceptifs à base d'E4 sur l'environnement et il n'est pas sûr que cette caractéristique puisse influencer les préférences de certaines utilisatrices.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Nextstellis[MC] sur les listes des médicaments pour la prévention de la grossesse.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont rassurés par les analyses de sous-groupes suggérant que la divergence entre les IP des 2 études est causée par l'observance moindre des Américaines. Ils sont en accord avec les cliniciens sur le fait que des facteurs socio-culturels peuvent expliquer cette différence et que l'observance dans la population québécoise serait probablement davantage similaire à celle de la population européenne.
- Les membres sont confiants en l'efficacité de l'association estétrol/drospirénone est efficace, puisque l'efficacité d'un contraceptif oral combiné (COC) repose principalement sur le progestatif, la drospirénone étant déjà utilisée dans des COC inscrits.
- Malgré les COC offerts, le taux de grossesse non planifié (GNP) demeure élevé. Selon les membres, l'inscription de Nextstellis[MC] pourrait contribuer à diminuer le nombre de GNP en offrant une option supplémentaire, notamment pour les femmes qui ne tolèrent pas ou qui préfèrent éviter l'éthinylestradiol.
- Les membres sont sensibles à l'impact environnemental possiblement moins néfaste de l'estétrol en comparaison de l'éthinylestradiol.
- Le coût annuel de Nextstellis[MC] est supérieur (+108 $, +28 %) à celui du coût moyen pondéré de ses comparateurs, sans que celui-ci ne puisse être justifié par des bienfaits supplémentaires pour les femmes désirant prévenir une grossesse. Les membres estiment que le remboursement de Nextstellis[MC] devrait se faire à coût nul, ou être générateur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'économies, pour le régime général d'assurance médicaments (RGAM), et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.

- Les membres sont sensibles au fait que les assurances privées occupent une proportion très importante, soit plus de 92 %, du RGAM dans le contexte du remboursement des contraceptifs oraux combinés. Ils estiment qu'une réduction du fardeau économique est justifiée et soulignent la pertinence d'une réduction du prix de vente garanti de Nextstellis[MC] afin que tous les bénéficiaires du RGAM puissent profiter de cette dernière.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Nextstellis[MC] pour la prévention de la grossesse constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baekelandt S, Leroux N, Burattin L, et coll**. Estetrol has a lower impact than 17α-ethinylestradiol on the reproductive capacity of zebrafish (Danio rerio). Aquat Toxicol. 2023;259:106505.
- **Black AY, Guilbert E, Hassan F et coll**. The cost of unintended pregnancies in Canada: estimating direct cost, role of imperfect adherence, and the potential impact of increased use of long-acting reversible contraceptives. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(12):1086-097.
- **Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et coll.** Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. Contraception. 2022;116:44-50.
- **Creinin MD, Jensen JT, Chen MJ, et coll.** Combined oral contraceptive adherence and pregnancy rates. Obstet Gynecol. 2023;141(5):989-94.
- **Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et coll**. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021;104(3):222-28.
- **Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et coll**. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception 2020;102(6):396-02.
- **Duijkers I, Klipping C, Kinet V, et coll**. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. Contraception, 2021;17:31.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Juillet 2019b. Establishing Effectiveness and Safety for Hormonal Drug Products Intended to Prevent Pregnancy Guidance for Industry. Disponible à: https://www.fda.gov/media/128792/download.
- **Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et coll**. Estetrol drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022;129(1):63-71.
- **Gerlinger C, Trussel J, Mellinger U, et coll.** Different Pearl indice in studies of hormonal contraceptives in the United States: impact of study population. Contraception 2014;90:142-6.
- **Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, et coll.** Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. Contraception. 2022;116:37-43.
- **Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, et coll.** Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. Contraception. 2022 Dec;116:29-36.
- **Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et coll.** Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception 2021;103(4):213-21.
- **Lambert G, Mathieu-Chartier S, Goggin P, et coll**. Etude PIXEL, Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes québecois, Institut national de sante publique du Québec, 2017, 182 p.
- **Merki-Feld GS, Caetano C, Porz TC, et coll.** Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 2018;23(3):183-93.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Mithra.** E4 Paves the Road Towards a Revolutionary Era of Environmental Friendly Medicine y [site Web]. Liège, Belgium; Mithra; 2020. Disponible à: https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/766a6e4c-b9c1-49d3-aeb3-6cb45558520f (consulté le 29 février 2024).
- **Organisation mondiale de la Santé (OMS)**. Département Santé sexuelle et reproductive, et recherche (OMS/SRR) et Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Planification familiale : un manuel à l'intention des prestataires de services de planification familiale du monde entier, édition 2022. Baltimore et Genève : CCP et OMS ; 2022. Disponible : https://fphandbook.org/sites/default/files/JHU-Handbook22_French.pdf.
- **Robbins CL, Zapata LB, D'Angelo D, et coll**. Associations with Maternal Behaviors and Experiences During and After Pregnancy. J Womens Health (Larchmt). 2021;30(10):1440-7.
- **Rotermann M, Dunn S, Black A**. Utilisation des contraceptifs oraux chez les femmes de 15 à 49 ans : résultats de l'enquête canadienne sur les mesures de la santé. Rapports sur la santé 2015;26(10):24-32.
- **Searchlight Pharma Inc.** Monographie de produit NEXTSTELLIS[MC]. Montréal; mars 2021.
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC).** Octobre 2015. Contraception au Canada. [En ligne. Page consultée le 19 novembre 2021]. Disponible à : https://www.jogc.com/cms/10.1016/S1701-2163(16)39370-7/attachment/373596bb-f703-453b-a9b8-f30ad3b64f97/mmc1.pdf.
- **Trussel J.** Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011;3(5):397–04.
- **Trussel J, Portman D.** The creeping pearl: why has the rate of contraceptive failure increased in clinical trials of combined hormonal contraceptive pills? Contraception 2013;88(5):604–10.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).