

NEXTSTELLIS^{MC}

Prévention de la grossesse

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Nextstellis

Dénomination commune : Estérol monohydraté/drospirénone

Fabricant : Search Phm

Forme : Comprimé

Teneur : 15 mg – 3 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Nextstellis^{MC} sur les listes des médicaments pour la prévention de la grossesse, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'association estérol/drospirénone est un contraceptif oral combiné (COC) monophasique qui contient un œstrogène (estérol) et un progestatif (drospirénone). La drospirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone ayant des effets antiminéralocorticoïdes. L'estérol est une forme synthétique de l'œstrogène naturellement produit par le foie du fœtus humain pendant la grossesse. Il a une activité tissulaire sélective élevée pour les récepteurs d'œstrogènes. L'estérol agit comme un agoniste des récepteurs œstrogéniques présents dans le vagin, l'utérus, l'endomètre, les os et le cerveau, et comme un antagoniste dans les tissus mammaires. L'association estérol/drospirénone empêche la grossesse en inhibant l'ovulation et la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), ce qui affecte le développement du follicule ovarien. Elle permet également le contrôle du cycle. Ce produit s'administre par voie orale selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés actifs (avec hormones) suivis de 4 jours de comprimés inactifs (sans hormones). L'association estérol/drospirénone est indiquée pour « la prévention de la grossesse ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Nextstellis^{MC} par l'INESSS.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

MISE EN CONTEXTE SUR LA CONTRACEPTION

Au Canada, les principales méthodes de contraception sont les condoms (54 %) et les COC (44 %) (Black 2009). Selon une enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) réalisée entre 2007 et 2011, environ 1,3 million (16 %) de femmes âgées de 15 à 49 ans utilisaient un COC comme moyen de contraception. La majorité des utilisatrices (99 %) prenaient une formule combinée d'éthinylestradiol (EE) et d'un progestatif. Un peu plus de la moitié (56 %) de ces femmes utilisaient une préparation à base d'EE et de lévonorgestrel ou de norgestimate. Le désogestrel et la drospirénone représentaient respectivement 17 et 16 % (Rotermann 2015).

Le choix d'un COC se fait en fonction des préférences, des caractéristiques cliniques, du mode de vie et de la tolérance individuelle des femmes, dans le but d'améliorer leur observance à la contraception et ainsi prévenir les grossesses non désirées. Le contraceptif idéal devrait être efficace, sécuritaire, discret, facilement réversible et son utilisation doit être adéquatement maîtrisée par son utilisatrice (Merki-Feld 2018).

Les contraceptifs hormonaux combinés sont disponibles sous forme de timbres transdermiques contraceptifs, d'anneau vaginal contraceptif et de COC. Les formulations des COC peuvent être monophasiques ou multiphasiques. Les préparations multiphasiques permettent de réduire la quantité totale de stéroïdes et d'améliorer le contrôle du cycle. Plusieurs COC et leurs versions génériques sont inscrits sur les listes des médicaments pour prévenir la grossesse. Ils contiennent un œstrogène en association avec un progestatif [désogestrel (Linessa^{MC}, Marvelon^{MC} et versions génériques); drospirénone (Yaz^{MC}, Yasmin^{MC}, et versions génériques); lévonorgestrel (Alesse^{MC} et versions génériques, Min-ovral^{MC} et versions génériques, Triquilar^{MC}, Seasonale^{MC} et Seasonique^{MC}); noréthindrone (Brevicon^{MC}, Select^{MC} et Synphasic^{MC}); acétate de noréthindrone (Minestrin^{MC} et Loestrin^{MC}) et norgestimate (versions 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. Selon les exigences de [Santé Canada](#) (Ligne directrice sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens féminins 2002), l'échantillon de population requis doit être représentatif et assez important pour donner un IP avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % tel que la différence entre la limite supérieure de l'IC et l'estimation ponctuelle ne soit pas supérieure à 1. L'atteinte de cet objectif nécessite environ 20 000 cycles d'exposition. L'efficacité d'un contraceptif peut être intrinsèque ou réelle. L'efficacité intrinsèque est le nombre de grossesses qu'il permet de prévenir dans le cadre d'une utilisation parfaite, tandis que l'efficacité réelle est le nombre de grossesses évitées lors d'une utilisation en contexte de vie réelle. L'efficacité globale du contraceptif dépend de l'efficacité intrinsèque et de l'observance, c'est-à-dire l'exactitude et la régularité de l'utilisation (SOGC 2015). L'inobservance peut affecter de façon importante l'efficacité contraceptive. Les résultats d'une cohorte européenne ont montré que 42,2 % de grossesses non désirées étaient associées à la prise irrégulière des COC (Dinger 2009). De façon globale, les COC constituent une méthode de contraception efficace, avec un taux d'échec d'utilisation parfaite d'environ 0,3 %, mais le taux d'échec d'utilisation réelle en pratique peut augmenter à 9 % au cours de la première année d'utilisation (Trussell 2011).

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).

Actuellement, les COC homologués présentent des IP supérieurs à 2, alors qu'ils étaient antérieurement inférieurs à 1,5 (Trussel 2013). L'augmentation des IP au fil des ans pourrait être due à la diminution de la dose d'œstrogène et de progestatif qui s'est opérée au cours des dernières années pour une meilleure tolérance au contraceptif (Trussel 2013). Bien que difficile à évaluer, l'utilisation plus fréquente des tests de grossesse plus sensibles et des populations moins observantes dans les études pourraient avoir contribué à ce phénomène. Les caractéristiques de la population telles que l'origine ethnique hispanique des femmes, les grossesses antérieures et l'absence d'une utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux auraient également un impact sur l'IP entraînant un taux d'échec plus élevé du contraceptif (Gerlinger 2014). L'écart entre les IP des études américaines généralement plus élevés que ceux des études européennes suggère une influence de la situation géographique (Gerlinger 2014).

Besoin de santé

Le nombre de grossesses non désirées est estimé à 180 700 chaque année au Canada malgré la disponibilité de plusieurs méthodes contraceptives (Black 2015). Un besoin est donc présent pour de nouveaux contraceptifs efficaces, bien tolérés et qui favoriseraient une bonne observance.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études C302 (Creinin 2021) et C301 (Gemzell-Danielsson 2021) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les essais C201 (Doux fils 2020, Klipping 2021) et C202 (Duijkers 2021) sont également considérés.

Étude C302

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, non comparatif et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité, le contrôle du cycle et l'innocuité de l'association estétrol/drospirénone. Cette étude a été réalisée sur 1 864 femmes sexuellement actives. Pour être admises, les participantes devaient être à risque de grossesse et âgées de 16 à 50 ans. Elles devaient avoir des antécédents de cycles menstruels réguliers (21 à 35 jours) en l'absence d'une contraception hormonale et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ou égal à 35 kg/m². 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 d'un comprimé une fois par jour, environ à la même heure de la journée, selon un schéma posologique de 24 comprimés actifs suivis d'un intervalle de 4 jours de 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 au 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 inclusivement au moment de l'inclusion et avec des cycles à risques. Un cycle à risque est celui au cours duquel aucune autre méthode

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).

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, entre autres, 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 principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C302 (Creinin 2021)

Paramètre d'évaluation	Estérol/drospirénone n = 1 864
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 16 À 35 ANS	
Indice de Pearl ^{a,b} (IC95 %)	2,65 (1,73 à 3,88)
Différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle	1,23
Taux cumulé de grossesses ^{c,d,e} (IC95 %)	2,06 (1,40 à 3,04)
Indice de Pearl d'échec de la méthode ^{c,f} (IC95 %)	1,43 (0,78 à 2,39)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 16 À 50 ANS	
Indice de Pearl ^{a,c,g} (IC95 %)	2,52 (1,68 à 3,64)
Taux cumulé de grossesses ^{c,d,e,h} (IC95 %)	2,0 (1,38 à 2,91)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Défini par le nombre de grossesses par 100 femmes-année d'exposition à la méthode contraceptive, calculé comme suit : $1\ 300 \times$ nombre de grossesses durant l'exposition/nombres de femmes traitées en cycle équivalents de 28 jours.
- b Le résultat est basé sur 12 763 cycles à risque chez 1 524 femmes et donnant lieu à 26 grossesses.
- c Paramètre secondaire d'évaluation.
- d Nombre de grossesses sur une année selon les tables de survie.
- e Estimations de Kaplan-Meier.
- f *Method failure Pearl Index*. Il est calculé avec la même méthode que pour l'IP, en excluant les grossesses dues à l'échec de l'utilisatrice (prise incorrecte du COC). Résultat basé sur 12 763 cycles à risques chez 1 524 femmes et donnant lieu à 14 grossesses.
- g Le résultat est basé sur 14 437 cycles à risque chez 1 705 femmes. Il y a eu 28 grossesses au cours de l'exposition.
- h Données publiées sur les sites de Santé Canada (2021) et de l'European Medicines Agency (2021).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Le taux de perte au suivi à 15,5 % est jugé acceptable selon les experts, car il est représentatif de la population étudiée. L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal et du profil d'innocuité caractéristique de l'association estérol/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, recommandé par Santé Canada et d'autres agences réglementaires telles que la FDA et l'EMA.
- Des déviations du protocole ont été signalées chez ■ % des participantes. Les plus fréquentes concernaient la prise du médicament (■ %). Cela inclut les plaquettes non retournées et la non-conformité aux instructions en cas d'oubli. Ce pourcentage élevé de déviations est attendu.
- Aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée; seules des statistiques descriptives sont présentées pour tous les paramètres.

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 pour ce type d'étude. Les critères d'exclusion reflètent les contre-indications générales des COC. Les experts déplorent toutefois l'exclusion des femmes avec un IMC de plus de 35 kg/m², lesquelles seraient plus à risque d'échec.
- Les caractéristiques de base des participantes sont suffisamment détaillées. Il s'agit de femmes d'un âge médian de 26 ans, majoritairement caucasiennes (70 %) et dont plus de la moitié (58,1 %) sont des débutantes, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas utilisé de contraceptifs hormonaux dans les 3 mois précédant la prise de la première dose de produit. L'IMC médian est de 25,3 kg/m².
- La population à l'étude diffère de celle prenant des COC au Québec, en raison de la proportion plus grande de femmes afro-américaines (19,5 %) et d'origine hispanique ou latine (25,6 %).
- L'absence de comparateur est jugée acceptable; le devis utilisé est conforme aux exigences de Santé Canada sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens. Une comparaison avec un COC reconnu et inscrit sur les listes des médicaments aurait toutefois été possible pour mieux apprécier l'efficacité contraceptive.

L'estimation ponctuelle de l'IP des femmes âgées de 16 à 35 ans, calculé sur la base de 12 763 cycles à risque, est de 2,65. La différence entre la limite supérieure de l'IC et l'estimation ponctuelle de l'IP est supérieure à 1; elle dépasse le seuil visé par [Santé Canada](#). De plus, le nombre de cycles à risque de cette étude est inférieur aux 20 000 cycles requis. L'IP obtenu est supérieur à celui rapporté dans les études principales des COC inscrits sur les listes des médicaments (Anderson 2006; Bachman 2004; Foidar 2000; Hernadi 2009; Kaunitz 2000). Bien que jugé élevé, l'IP est considéré comme acceptable par les cliniciens consultés, car il est inférieur au taux d'échec d'utilisation réelle des COC de 9 %. Puisque la population étudiée diffère de celle prenant des COC au Québec, une incertitude persiste quant à l'impact de cette différence sur les résultats obtenus. En effet, une analyse de sous-groupes a été réalisée. Elle montre notamment que l'IP est plus élevé dans le sous-groupe de femmes afro-américaines (6,8 [IC95 % : 3,26 à 12,51]) que dans celui des Caucasiennes (1,77 [IC95 % : 0,94 à 3,02]). Le taux moyen d'observance au COC, pour l'ensemble des cycles, est de 98,7 %, tant dans la population des femmes âgées de 16 à 35 ans que dans la population globale, ce qui correspond à un taux faible, puisqu'inférieur à 99 %. Cependant, lorsqu'on ne considère que le sous-groupe de femmes dont l'observance est élevée, définie par une prise d'au moins 99 % des comprimés, l'IP demeure élevé (1,68 [IC95 % : 0,90 à 2,88]). Les analyses de sous-groupes sont cependant de nature exploratoire.

Les résultats montrent que les taux cumulés de grossesses en cours de traitement observés dans la population des femmes de 16 à 35 ans et dans la population globale (16 à 50 ans), à partir des tables de survie, sont cohérents avec les IP. Pour ce qui est du profil des saignements, l'incidence des épisodes de saignement et de *spotting* imprévus par cycle varie de 16 à 22 %. La durée médiane des saignements est de 4 à 5 jours par cycle. Tous ces résultats sont exploratoires.

Étude C301

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, non comparatif et à devis ouvert. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association estétrol/drospirénone chez 1 553 femmes en santé. Pour être incluses, les participantes devaient être âgées de 18 à 50 ans, sexuellement actives et à risque de grossesse. Un historique d'antécédents de cycles menstruels réguliers en l'absence d'une contraception hormonale et un IMC inférieur ou égal à 35,0 kg/m² étaient requis. Les critères

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'exclusion d'intérêt sont les mêmes que ceux de l'étude C302. Les participantes ont reçu l'association estétrol/drospirénone selon la même posologie et la même durée que dans l'étude C302, il en est de même pour les éléments qu'elles devaient quotidiennement documenter dans un journal.

Le paramètre d'évaluation principal est le nombre de grossesses, estimé par l'IP dans la population en ITT des femmes âgées de 18 à 35 ans avec des cycles à risques. Les paramètres secondaires sont les mêmes que ceux de l'étude C302. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C301 (Gemzell – Daniellson 2021)

Paramètre d'évaluation	Estétrol/drospirénone (n = 1 553)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 18 À 35 ANS	
Indice de Pearl ^{a,b} (IC95 %)	0,47 (0,15 à 1,11)
Différence entre la limite supérieure de l'IC95% et l'estimation ponctuelle	0,64
Taux cumulé de grossesses ^{c,d,e} (IC95 %)	0,45 (0,19 à 1,09)
Indice de Pearl d'échec de la méthode ^{c,f} (IC95 %)	0,29 (0,06 à 0,83)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 18 À 50 ANS	
Indice de Pearl ^{a,c,g} (IC95 %)	0,41 (0,13 à 0,96)
Taux cumulé de grossesses ^{c,d,e} (IC95 %)	0,39 (0,16 à 0,94)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Défini par le nombre de grossesses par 100 femmes-année d'exposition à la méthode contraceptive, calculé comme suit : $1\ 300 \times \text{nombre de grossesses en cours traitement} / \text{nombre de femmes traitées en cycle équivalents de 28 jours}$.
- b Le résultat est basé sur 13 692 cycles à risque chez 1 313 femmes donnant lieu à 5 grossesses durant l'exposition.
- c Paramètre d'évaluation secondaire.
- d Nombre de grossesses sur une année selon les tables de survie.
- e Estimations de Kaplan-Meier.
- f *Method failure Pearl Index* calculé avec la même méthode que pour l'IP, en excluant les grossesses dues à l'échec de l'utilisatrice (prise incorrecte du COC). Résultat basé sur 13 692 cycles à risque chez 1 313 femmes donnant lieu à 3 grossesses.
- g Le résultat est basé sur 15 849 cycles à risque chez 1 510 femmes donnant lieu à 5 grossesses durant l'exposition.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'IP est un paramètre d'évaluation principal adéquat pour évaluer l'efficacité contraceptive, car c'est une mesure valide et fiable du taux de grossesse recommandée par Santé Canada, la FDA et l'EMA.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les déviations du protocole ont été observées chez ■ % des participantes. Les plus fréquentes déviations concernaient la prise du médicament (■ %). Cela inclut les plaquettes non retournées et la non-conformité aux instructions en cas d'oubli.
- Aucune analyse statistique formelle n'a été réalisée, seules des statistiques descriptives sont présentées.

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

- Comme dans l'étude C302, la plupart des critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits. L'exclusion des femmes avec un IMC > 35 kg/m² et des adolescentes âgées de 16 à 17 ans est toutefois déplorée, puisqu'elles font partie de la population qui utilisent des COC.

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 caractéristiques initiales des participantes sont généralement bien détaillées. Celles-ci sont des femmes d'un âge moyen de 25 ans, majoritairement caucasiennes (98,6 %), dont environ 38,4 % sont des débutantes. L'IMC médian est de 22,3 kg/m².
- La population étudiée est similaire à celle qui serait traitée au Québec.
- Comme pour l'étude C302, bien que l'absence de comparateur soit jugée acceptable, une étude contre un comparateur actif reconnu aurait été souhaitable.

L'IP estimé sur la population des participantes âgées de 18 à 35 ans, calculé sur la base de 13 692 cycles à risque, est de 0,47. La différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle de l'IP est de 0,64 et, par conséquent, se situe en dessous de 1. Ce résultat est cliniquement significatif selon les experts consultés et démontre que l'association estétrol/drospirénone est efficace pour prévenir les grossesses. Il est à noter que le taux moyen d'observance au COC, pour l'ensemble des cycles est de 99,4 %, tant dans la population des femmes âgées de 18 à 35 ans, que dans la population globale.

Les résultats d'analyse des tables de survie sont cohérents avec les IP obtenus. Le taux cumulé de grossesses en cours de traitement dans le groupe des femmes âgées de 18 à 35 ans correspond à une protection contraceptive d'environ 99,6 % sur une année. L'incidence des saignements ou *spotting* imprévus par cycle varie de 13 à 19 % après le premier cycle. Environ 92 à 94 % des femmes ont présenté des saignements programmés, peu importe le cycle. La durée médiane de ces saignements était de 4 à 5 jours par cycle. Tous ces résultats sont toutefois de nature exploratoire.

Innocuité

Environ 7,1 % de femmes ont cessé le COC en raison des effets indésirables au cours de l'étude C302. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 1,3 % des participantes. Aucun de ces effets n'a été considéré comme lié au contraceptif, à l'exception d'un cas de dépression et d'une grossesse extra-utérine qui a mené à l'arrêt de l'étude. Un peu plus de la moitié des femmes (53,8 %) ont présenté des effets indésirables, dont 28,9 % étaient liés au traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux généralement attendus des COC, soit les métrorragies (4,4 %), les maux de tête (3,5 %), l'acné (2,8 %), la dysménorrhée (2,8 %), la sensibilité mammaire (2,7 %) et la prise de poids (2,5 %). Un décès a été signalé, mais il n'est pas considéré comme causé par le contraceptif. Aucun cas d'événements de thromboembolie veineuse n'est rapporté. Les effets indésirables rapportés dans l'étude C301 sont similaires à ceux signalés dans l'étude C302. Contrairement à la première étude, un événement de thrombose veineuse a été rapporté et traité par du rivaroxaban. Aucun décès n'est rapporté. Somme toute, l'association estétrol/drospirénone est bien tolérée.

Données combinées des études C302 et C301

Le produit a été homologué par Santé Canada sur la base des données combinées de l'IP des 2 études pivots (Santé Canada 2021). L'IP combiné chez les femmes de 16 à 35 ans est de 1,52 (IC95 %: 1,04 à 2,16); ce résultat est basé sur 2 837 participantes avec 26 455 cycles à risque et 31 grossesses. La différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle est de 0,64.

Il s'agit d'une analyse réalisée *a posteriori* qui n'était pas prévue au protocole. Bien que les devis des 2 études soient similaires, leurs populations sont hétérogènes, ce qui constitue une limite. Les résultats d'IP obtenus à partir des données combinées n'ont donc pas été retenus par l'INESSS. Cette analyse ne

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).

contribue pas à réduire l'incertitude émanant de la discordance entre les résultats des 2 études principales.

Études C201 et C202

Il s'agit de 2 essais de phase II, à répartition aléatoire et à devis ouvert. L'étude C201 a pour but d'évaluer l'effet de la combinaison estétrol/drospirénone comparativement à celui des associations d'EE/Lévonorgestrel et d'EE/drospirénone sur la fonction endocrinienne, le contrôle métabolique et l'hémostase. L'essai C202 a pour objet de comparer les effets de l'association estétrol/drospirénone à ceux de la combinaison EE/drospirénone sur l'inhibition de la fonction ovarienne.

Bien que des essais pharmacodynamiques de phase II soient requis par Santé Canada pour l'évaluation de l'innocuité des COC, il s'agit d'études de faible qualité méthodologique portant sur des paramètres intermédiaires (biomarqueurs de substitution de l'hémostase, score de *Hoogland*). Ceux-ci sont jugés insuffisants pour évaluer l'effet de l'estétrol/drospirénone sur les événements thromboemboliques veineux (TEV) et sur la fonction ovarienne. C'est pourquoi les résultats observés ne permettent pas de conclure sur des bénéfices cliniques.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de l'association estétrol/drospirénone, l'INESSS n'a reçu aucune communication de femme ou d'association.

Perspective du clinicien

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

Le choix d'un COC nécessite une rencontre de counseling avec la future utilisatrice. La dose d'EE dans le contraceptif et les préférences de l'utilisatrice doivent être prises en compte afin de réduire les effets secondaires et ainsi favoriser l'observance, élément essentiel à l'efficacité contraceptive. Il est important de distinguer le taux d'échec d'utilisation parfaite du taux d'échec d'usage réel en pratique.

Il est difficile, selon les cliniciens, de situer l'association estétrol/drospirénone dans l'arsenal thérapeutique des méthodes contraceptives. Il pourrait toutefois être envisagé chez des femmes qui ont eu des effets secondaires avec d'autres COC. En se basant sur l'étude (Klipping 2021), un clinicien mentionne que des femmes périménopausées pourraient bénéficier de ce produit en raison de son effet moindre sur la sécrétion de FSH, qui permet une sécrétion naturelle des œstrogènes et donc une diminution des effets secondaires chez cette population. Par ailleurs, aux dires des cliniciens, puisque l'estétrol aurait une action moins importante sur les tissus mammaires par rapport à l'EE, l'association estétrol/drospirénone pourrait théoriquement constituer un choix sécuritaire chez des femmes avec des antécédents de mutations des gènes *Breast Cancer (BRCA)*.

Les cliniciens consultés ne sont pas préoccupés par la discordance entre les résultats des 2 études principales. D'une part, le résultat d'IP élevé dans l'étude C302 pourrait s'expliquer par la proportion élevée de femmes d'origine ethnique hispanique et afro-américaine, en raison d'une possible plus faible observance. Des conclusions similaires sont rapportées dans une étude qui a notamment relevé l'origine ethnique hispanique parmi les principaux facteurs qui augmentent la probabilité de non-observance

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).
--

(Westhoff 2012). D'autre part, ils considèrent que les résultats obtenus sont attendus. En effet, il est reconnu que les IP obtenus dans les études américaines sont généralement plus élevés que ceux des études européennes, en raison d'une moins bonne observance aux COC chez leurs utilisatrices.

L'effet de la combinaison estétrol/drospirénone sur l'acné serait comparable à celui des COC à base de lévonorgestrel. Il ne devrait donc pas être indiqué pour réduire l'incidence de l'acné en raison de l'action moindre de l'estétrol comparativement aux COC à base d'EE et de drospirénone sur la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG).

Selon les cliniciens, l'inscription de l'association estétrol/drospirénone ne changera pas la pratique actuelle, puisqu'ils la considèrent comme une option supplémentaire. Ils jugent cependant important d'avoir un vaste choix de contraceptifs afin de permettre à chaque femme de trouver celui qui lui convient, la contraception ayant un coût moindre qu'une grossesse non désirée (Frost 2014).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le taux de grossesse non désirée est élevé, malgré la disponibilité d'un large éventail de contraceptifs. Un besoin est donc présent pour de nouveaux contraceptifs efficaces, bien tolérés et qui permettraient une bonne observance.
- L'ensemble des résultats d'efficacité repose sur 2 études de bonne qualité méthodologique, dont les résultats sur l'IP sont discordants.
- Étude américaine (C302) : L'efficacité de l'association estétrol/drospirénone n'est pas démontrée, en raison d'un IP jugé élevé. Cependant, la population de l'étude n'est pas représentative des femmes qui recevraient le COC au Québec, en raison de la proportion élevée de femmes afro-américaines et hispaniques/latino. Une incertitude demeure quant à l'impact de cette différence sur l'IP obtenu.
- Étude européenne (C301) : L'efficacité de l'association estétrol/drospirénone est démontrée. En effet, l'IP estimé est inférieur à 1. La population de l'étude correspond à celle des femmes qui recevraient cette association au Québec.
- L'IP obtenu dans l'étude C302 est supérieur à celui rapporté dans les études principales des COC inscrits sur les listes.
- Une analyse combinant les données des 2 études principales a été réalisée *a posteriori*. Bien que l'IP obtenu soit inférieur à 1, ses limites la rendent insuffisante pour réduire l'incertitude liée aux résultats discordants des 2 études.
- Aucune étude comparant l'efficacité contraceptive de l'association estétrol/drospirénone à celle de COC inscrits sur les listes n'est disponible.
- Les femmes avec un IMC de plus de 35 kg/m², plus à risque d'échec, ont été exclues des études.
- Le profil d'innocuité de l'association estétrol/drospirénone est acceptable et comparable à celui des autres COC inscrits sur les listes.
- Selon les cliniciens, un vaste choix de méthodes contraceptives est toujours souhaité. L'association estétrol/drospirénone constituerait une option supplémentaire de contraception.

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 scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association estétrol/drospirénone n'est pas reconnue pour la prévention de la grossesse.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont préoccupés par la discordance entre les résultats des 2 études principales.
- Bien que l'indice de Pearl (IP) obtenu dans l'étude européenne soit adéquat, celui de l'étude américaine dépasse le seuil jugé acceptable pour la démonstration de l'efficacité d'un contraceptif oral combiné (COC). Cela pourrait s'expliquer par la proportion élevée de femmes afro-américaines et d'origine hispanique, mais une incertitude persiste quant au bénéfice réel du contraceptif pour prévenir la grossesse.
- Les membres constatent que les COC inscrits sur les listes avaient obtenu des IP plus faibles que celui obtenu dans l'étude américaine.
- En raison de l'incertitude sur 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.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres sont rassurés par le fait que l'IP obtenu dans l'étude européenne soit inférieur à 1, puisque la population qui y est incluse correspond à celle qui recevrait un COC au Québec.
- Le profil d'innocuité de l'association estétrol/drospirénone est similaire à celui des COC actuellement remboursés.
- Bien que plusieurs méthodes contraceptives soient actuellement utilisées en prévention de la grossesse, un vaste choix est souhaitable pour favoriser l'observance et ainsi réduire les grossesses non désirées. L'association estétrol/drospirénone constitue une option supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson FD, Gibbons W, Portman D.** Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception* 2006;73(3):229-34.
- **Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, et coll.** Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70: 191-8.
- **Black A, Yang Q, Wen SW, et coll.** Contraceptive use among Canadian women of reproductive age: results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:627-40.
- **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.
- **Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et coll.** Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: north american phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021;104:222-28.

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).

- **Dinger JC, Cronin M, Mohner S, et coll.** Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:263.e1-263.e9
- **Douxfls 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
- **European Medicines Agency.** Assessment report: Drovelis. [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2021]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et coll.** A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control, and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-134.
- **Frost JJ, Sonfield A, Zolna MR, et coll.** Return on investment: a fuller assessment of the benefits and cost savings of the us publicly funded family planning program. *Milbank Q* 2014;92(4):696-49.
- **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* 2021;129:63-71.
- **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
- **Hernadi L, Marr J, Trummer D, et coll.** Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception* 2009;80:18-24.
- **Kaunitz AM.** Efficacy, cycle control, and safety of two triphasic oral contraceptives: Cyclessa (desogestrel/ethinyl estradiol) and ortho-Novum 7/7/7 (norethindrone/ethinyl estradiol): a randomized clinical trial. *Contraception*. 2000 May;61(5):295-02
- **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.
- **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
- **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.
- **Santé Canada.** Octobre 2002. Ligne directrice sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens féminins. [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2021]. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp/mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/contracep-fra.pdf
- **Santé Canada.** Juin 2021. Sommaire des motifs de décisions-Nextstellis-Santé Canada. [En ligne. Page consultée le 07 février 2022]. Disponible à <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00536>
- **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](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.
- **Westhoff CL, Torgal AT, Mayeda ER, et coll.** Predictors of noncompliance in an oral contraceptive clinical trial. *Contraception* 2012;85(5):465-9.

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).