

NEXPLANON^{MC}

Contraception

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Nexplanon

Dénomination commune : Étonogestrel

Fabricant : Merck

Forme : Implant

Teneur : 68 mg

Inscription

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 Nexplanon^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nexplanon^{MC} est un implant sous-cutané radio-opaque qui est inséré dans le bras non dominant et qui libère de façon continue de l'étonogestrel, un progestatif qui inhibe l'ovulation et modifie la glaire cervicale. Il s'agit d'une méthode contraceptive réversible de longue durée, indiquée pour « la prévention de la grossesse pour une période allant jusqu'à 3 ans ». La demi-vie d'élimination de l'étonogestrel est d'environ 25 heures et les concentrations de celui-ci se retrouvent sous le seuil de sensibilité de la méthode de dosage dans la semaine suivant le retrait de l'implant (Merck 2020). Plusieurs contraceptifs hormonaux pour utilisation par voie orale, vaginale, transdermique et intramusculaire sont inscrits sur les listes. De surcroît, deux dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel, un progestatif, sur une durée de cinq ans (Kyleena^{MC}, Mirena^{MC}) y figurent. Il s'agit de la première évaluation de Nexplanon^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les femmes souhaitant une méthode contraceptive ont différents choix, notamment des contraceptifs hormonaux pour utilisation par voie orale ou intra-utérine. Ces derniers ont pour avantage de ne pas nécessiter de prise quotidienne. Ainsi, leur efficacité en contexte d'utilisation réelle reflète celle observée lors des études cliniques, ce qui n'est pas le cas des contraceptifs à courte durée d'action, tels

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 contraceptifs oraux (Trussell 2011). Toutefois, les dispositifs hormonaux intra-utérins ne conviennent pas à toutes les femmes, notamment pour des raisons d'acceptabilité, d'innocuité et de contre-indications. Il est donc essentiel d'offrir à celles-ci plusieurs options de traitement. Ainsi, il y a un besoin important d'élargir l'arsenal de contraceptifs afin d'inclure notamment des traitements efficaces, bien tolérés, réversibles, à longue durée d'action et dont le mode d'administration diffère de ce qui est présentement commercialisé.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les publications de Kirwat (1998), Croxatto (1999, 2000), Funk (2005), Darney (2009) et Mommers (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études de Schnabel (2012), Apter (2016) et l'étude CHOICE (O'Neil 2013, McNicholas 2014) ont également été considérées. Finalement, l'INESSS a apprécié des données d'innocuité issues de la surveillance post commercialisation, dont celles de Simon (2020) et les résultats de l'étude observationnelle de Reed (2019).

Données avec Implanon^{MC}

La publication de Darney rapporte les résultats d'une analyse regroupant les données de 11 études cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'Implanon^{MC}, un implant radiotransparent d'étonogestrel qui n'a jamais été homologué au Canada. Cette analyse regroupe, entre autres, les résultats de trois études pivots (Kirwat, Croxatto, Funk). Ces dernières sont des essais multicentriques, à devis ouvert et sans comparateur, d'une durée de deux à quatre ans. Les résultats portent sur 942 femmes âgées de 18 à 40 ans, actives sexuellement, ayant des cycles menstruels réguliers, nullipares ou non. Il importe de mentionner que les femmes pesant plus de 130 % de leur poids sont exclues. Celles-ci ont reçu par voie sous-cutanée un implant libérant de façon prolongée 68 mg d'étonogestrel. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de grossesse exprimé par l'indice de Pearl, soit le nombre de grossesses par 100 années-femmes. L'analyse des résultats est basée sur l'ensemble des femmes chez qui l'insertion de l'implant a été effectuée. Les principaux résultats des études pivots et de l'analyse intégrée sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité d'Implanon^{MC} à 3 ans des publications Kirwat (1998), Croxatto (1999, 2000), Funk (2005) et Darney (2009)

| Paramètre d'évaluation | Kirwat n = 100 | Croxatto n = 635 | Funk n = 330 | Darney n = 923 |
|--|-------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| Indice de Pearl ^a (IC95 %) ^b | 0,0 | 0,0 (0,0 à 0,2) | 0,0 | 0,34 ^c (0,13 à 0,74) |

a L'indice de Pearl s'exprime en nombre de grossesses par 100 années-femmes.

b Intervalle de confiance à 95 %.

c Ce résultat porte sur les femmes qui n'allaitaient pas.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études pivots et de l'analyse intégrée sont les suivants :

- Ces études sont jugées de faible qualité méthodologique, notamment en raison de l'absence de comparateur et de leur devis ouvert.
- Les caractéristiques des patientes sont globalement détaillées. La moyenne d'âge des femmes est d'environ 28 ans et 20 % de celles-ci sont nullipares. Bien qu'aucun site canadien ne soit inclus dans ces études et que seulement le tiers des sujets proviennent d'Amérique du Nord, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, la race n'affectant pas l'efficacité contraceptive (Bennink 2000, Lazowitz 2019). Il importe de mentionner que le poids

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).

affecte inversement les concentrations plasmatiques d'étonogestrel (Bennink, Merck), bien que cet effet ne se traduise pas nécessairement par une diminution de l'efficacité contraceptive (Lopez 2016).

- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents et l'indice de Pearl est une mesure reconnue de la fiabilité d'une méthode contraceptive.
- Parmi les sujets inclus dans l'analyse, près de 30 % des femmes ont utilisé l'implant pendant trois ans. Le taux d'attrition, bien que très élevé, est similaire à ce qui est observé en général dans les études cliniques en contraception. Il importe de mentionner que la durée des études incluses varie de deux à quatre ans.

Les résultats à trois ans montrent que l'implant d'étonogestrel radiotransparent permet d'obtenir une contraception efficace. Il n'y a pas eu de grossesse rapportée pendant la période de trois ans d'utilisation de l'implant bien qu'il y ait eu 6 grossesses qui sont survenues dans les 14 jours suivant le retrait de l'implant. Les auteurs mentionnent qu'il s'agit d'une obligation réglementaire de rapporter les grossesses qui surviennent durant la période de deux semaines suivant l'interruption de tout contraceptif hormonal. L'étonogestrel a toutefois une demi-vie courte et un retour à la fertilité est possible dans les trois semaines suivant le retrait de l'implant (Funk).

Étude de bioéquivalence

La bioéquivalence entre la version originale de l'implant d'étonogestrel Implanon^{MC} et Nexplanon^{MC} a été reconnue par les agences réglementaires notamment par l'appréciation des données de l'étude de Schnabel. Ainsi, les données issues des études précédentes peuvent être retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de Nexplanon^{MC}. Il est toutefois intéressant de noter qu'aucune grossesse n'est survenue durant la période de 3 ans d'utilisation de l'un ou l'autre des implants par les 108 femmes incluses dans l'étude de Schnabel.

Données concernant Nexplanon^{MC}

La publication de Mommers rapporte les résultats à trois ans d'une étude multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur. L'étude regroupe 301 femmes âgées de 18 à 40 ans, ayant des cycles menstruels réguliers, nullipares ou non et ayant un indice de masse corporel (IMC) de 18 à 35 kg/m² inclusivement. Celles-ci se sont fait insérer par voie sous-cutanée, un implant radio-opaque libérant de façon prolongée 68 mg d'étonogestrel. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de grossesse exprimé par l'indice de Pearl. L'analyse des résultats est basée sur l'ensemble des femmes chez qui l'insertion de l'implant a été effectuée. Le résultat principal de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Résultat principal d'efficacité à 3 ans de l'étude de Mommers (2012)

| Paramètre d'évaluation | Nexplanon^{MC} n = 301 |
|--|---|
| Indice de Pearl ^a (IC95 %) ^b | 0,0 (0,0 à 0,56) |

a L'indice de Pearl s'exprime en nombre de grossesses par 100 années-femmes.

b Intervalle de confiance à 95 %.

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

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique notamment en raison de l'absence de comparateur et du devis ouvert.

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 des sujets sont bien détaillées. La moyenne d'âge des femmes est d'environ 28 ans et près de 50 % de celles-ci sont nullipares. Il y a 95 % des sujets qui sont caucasiens, mais il n'y a pas de centre canadien. Finalement, il y a environ 5 % des femmes incluses qui allaitent.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents.
- Près de 52 % des femmes ont utilisé l'implant pendant 3 ans. Le taux d'attrition, bien qu'élevé, est similaire à ce qui est observé en général dans les études cliniques en contraception.

Les résultats à trois ans montrent que l'implant d'étonogestrel permet d'obtenir une contraception efficace. Il n'y a pas eu de grossesse rapportée pendant la période de trois ans d'utilisation de l'implant. Selon les résultats d'une publication complémentaire de l'étude (Mansour 2010), le temps d'insertion moyen de l'implant est de 28 secondes. De surcroît, les 23 cliniciens évalués ont rapporté, après avoir effectué 12 insertions, être satisfaits ou très satisfaits du dispositif (selon un questionnaire évaluant notamment des aspects techniques, de fonctionnalité et de sécurité).

Données comparatives

L'étude observationnelle américaine CHOICE (McNicholas, O'Neil), d'une durée de trois ans, a pour but d'évaluer notamment la préférence des patientes en ce qui concerne le choix de contraceptif. Près de 17 % des 9 256 patientes incluses, âgées de 14 à 45 ans, choisissent l'implant d'étonogestrel, comparativement à 46 % qui choisissent plutôt un dispositif intra-utérin hormonal. De plus, 68,5 % des patientes maintiennent l'implant 24 mois après son insertion, comparativement à 78,9 % des utilisatrices de dispositifs intra-utérins hormonaux. Le taux de persistance des contraceptifs oraux, quant à lui, est de 43,1 % à 24 mois.

La publication d'Apter rapporte quant à elle les résultats à 12 mois d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cet essai vise à comparer principalement le taux de persistance entre l'implant d'étonogestrel et un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel. L'étude a été menée sur 766 patientes âgées de 18 à 35 ans. Les résultats montrent qu'il y a une plus grande proportion de patientes qui maintiennent le dispositif intra-utérin à 12 mois, comparativement à l'implant (80,4 % contre 73,2 %). La différence de -7,2 % est considérée comme statistiquement significative (IC95 % -13,2 % à -1,2 %). Il y a trois grossesses qui sont survenues chez les utilisatrices du dispositif intra-utérin, comparativement à aucune dans le groupe ayant eu recours à l'implant d'étonogestrel.

Certaines données suggèrent toutefois un taux de persistance similaire entre les dispositifs intra-utérins et l'implant (Sanders 2017, Law 2018) ou une meilleure adhésion avec l'implant (Romano 2018). De plus, les données soumises ou répertoriées par l'INESSS ne permettent pas de comparer l'efficacité de l'implant d'étonogestrel à celles d'autres contraceptifs tels les dispositifs intra-utérins hormonaux.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études sont les maux de tête, le gain de poids, l'acné, la labilité émotionnelle, les douleurs mammaires et les douleurs abdominales. En ce qui concerne les saignements, aucune tendance n'a pu être relevée. Dans la publication de Darney, les patientes rapportent un nombre plus important de périodes d'aménorrhée ou de saignements peu fréquents, comparativement aux périodes de saignements abondants ou prolongés. En revanche, dans

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'étude de Mommers, 7 % des patientes rapportent de l'aménorrhée, 10,3 % des ménorragies et 17,6 % des métrorragies. La survenue d'effets indésirables et les saignements anormaux sont les raisons principales d'abandon dans les études.

Une étude de cohorte américaine (Reed) vise à évaluer la fréquence d'effets indésirables liés à l'insertion ou au retrait de l'implant d'étonogestrel. L'étude rapporte une faible proportion d'insertions compliquées de 1,26 % ainsi qu'une incidence de complications survenues lors du retrait (1,37 %), y compris des cas de migration de l'implant (0,14 %). Les données de surveillance françaises les plus récentes (Simon) suggèrent, quant à elles, un risque très faible de migration de l'implant dans les vaisseaux pulmonaires de 0,00176 %. Bien que très rare, le risque de cet effet indésirable pourrait avoir de graves conséquences, d'où l'importance, pour les cliniciens, d'observer les procédures d'insertions recommandées.

Les données évaluées ne permettent pas de comparer le profil d'innocuité de l'implant d'étonogestrel à celui d'autres contraceptifs, notamment aux dispositifs intra-utérins hormonaux.

Perspective du patient

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de patiente dans le cadre de l'évaluation du médicament.

Perspective du clinicien

L'INESSS a reçu trois lettres de cliniciens dans le cadre de l'évaluation du médicament. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de celles-ci ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les contraceptifs peuvent être divisés en deux catégories, soit ceux de courte durée, qui nécessitent une administration fréquente, comme les contraceptifs hormonaux administrés par voie orale, vaginale, cutanée ou sous-cutanée, et les contraceptifs hormonaux réversibles de longue action, tels les dispositifs intra-utérins et les implants. En pratique, l'utilisation de contraceptifs réversibles de longue action est préconisée par les gynécologues, surtout après un avortement, notamment en raison de leur grande efficacité. De plus, le taux d'adhésion aux dispositifs intra-utérins hormonaux est estimé être de 70 à 80 % en pratique. Les lignes directrices canadiennes actuelles abondent dans le même sens et les experts canadiens considèrent que les contraceptifs réversibles à action prolongée (dispositif intra-utérin en cuivre ou hormonal, implant de progestatif) sont les options les plus efficaces et compteraient les taux les plus élevés de poursuite du traitement (Black 2015). En dépit de ces recommandations, les contraceptifs oraux demeurent l'option contraceptive la plus utilisée par les femmes en pratique.

Malgré les options contraceptives actuelles, les cliniciens sont d'avis qu'il y a un besoin d'alternatives afin d'élargir l'éventail aux patientes, notamment celles ayant des contre-indications aux estrogènes ou des malformations utérines restreignant la pose de dispositifs intra-utérins. De surcroît, la moitié des grossesses au Québec ne sont pas planifiées et un quart d'entre elles ne seraient pas désirées. On se retrouve ainsi avec un taux d'avortement important. Par conséquent, le besoin en contraception est qualifié d'important, et ce, malgré la disponibilité de plusieurs 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).

Somme toute, les cliniciens sont d'avis que l'implant d'étonogestrel est un traitement contraceptif très efficace et bien toléré qui permettrait d'augmenter l'arsenal thérapeutique et de limiter le nombre de grossesses non désirées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'implant sous-cutané d'étonogestrel est démontrée pour la contraception.

Motifs de la position unanime

- Bien que les études cliniques évaluées comportent des limites méthodologiques importantes, elles montrent toutefois que l'implant d'étonogestrel permet d'obtenir une efficacité contraceptive d'ampleur importante, l'indice de Pearl étant proche de 0.
- L'implant d'étonogestrel présente un profil d'innocuité acceptable. Les effets indésirables liés à son mode d'administration, dont la migration de l'implant dans les vaisseaux sanguins, sont rares.
- Le taux de persistance au traitement observé dans les études est acceptable et comparable à celui des contraceptifs hormonaux intra-utérins.
- L'implant d'étonogestrel représente un choix supplémentaire parmi les contraceptifs hormonaux et comblerait un besoin de santé. De plus, il s'agit du seul contraceptif à longue durée d'action qui s'administre par voie sous-cutanée. Il permet donc également de combler un besoin pour les femmes qui ne peuvent ou ne désirent pas avoir recours à un dispositif intra-utérin.

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

Le prix de vente garanti d'un implant sous-cutané à libération prolongée de 68 mg d'étonogestrel est de 285 \$. Son coût de traitement, pour une durée d'utilisation maximale recommandée de 3 ans, est donc de 285 \$. Il est inférieur à celui des dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel (326 \$); cependant, il convient de mentionner que la durée d'utilisation maximale recommandée de ces derniers est plus longue, soit de 5 ans.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Elles ont entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux de l'implant d'étonogestrel comparativement à d'autres contraceptifs réversibles à courte et à longue durée d'action, pour la prévention de la grossesse. Bien que la qualité méthodologique des analyses soit adéquate, l'absence de données comparatives fiables rend hasardeuse l'évaluation de l'efficacité du produit à partir de celles-ci. Par conséquent, l'INESSS ne peut les retenir. De plus, il considère que les comparateurs les plus pertinents sont les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel, car ils sont également des contraceptifs à longue durée d'action. Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis qu'il est informatif de mettre en parallèle certains paramètres pertinents, notamment en lien avec le profil d'innocuité, l'adhésion de chacun des traitements et les coûts, afin de mieux apprécier les aspects cliniques et économiques différentiels de l'implant d'étonogestrel.

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).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'implant d'étonogestrel aux dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel pour la prévention de la grossesse (INESSS)

| | Implant d'étonogestrel | Dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel |
|---|--|--|
| Données cliniques | | |
| Effacité | Les études suggèrent que les indices de Pearl des dispositifs intra-utérins et de l'implant d'étonogestrel sont similaires. | |
| | Aucun traitement n'est avantage | |
| Profil d'innocuité ^a | <ul style="list-style-type: none"> - Migration de l'implant (<0,005 %) - Labilité émotionnelle (5,8 %) - Douleur mammaire (10,2 %) - Saignements irréguliers (11,1 %) | <ul style="list-style-type: none"> - Perforation utérine (<0,3 %) - Disménorrhées (<10 %) - Vaginites bactériennes (<10 %) - Douleurs pelviennes (>10 %) - Kyste ovarien (6,8 à 22 %) |
| | Aucune conclusion possible concernant la comparaison entre ces traitements | |
| Délai de retour à l'ovulation | Le délai de retour à l'ovulation est jugé comparable entre les dispositifs intra-utérins et l'implant d'étonogestrel | |
| | Aucun traitement n'est avantage | |
| Autres données | | |
| Durée de traitement maximale | 3 ans | 5 ans |
| Observance et taux de poursuite du traitement | Les études observationnelles tendent à démontrer une observance et un taux de poursuite de traitement comparables ou légèrement supérieurs en faveur des dispositifs intra-utérins. | |
| | Aucune conclusion possible | |
| Données économiques (selon la durée de traitement maximale respective de chacun)^b | | |
| Coût de traitement ^c | 313 \$ | 357 \$ |
| Coûts associés à la pose du contraceptif ^d | 109 \$ | 56 \$ |
| Coûts associés au retrait du contraceptif ^e | 125 \$ | 0 \$ à 59 \$ |
| Coût de traitement total | 547 \$ | 413 \$ à 472 \$ |
| | Avantage les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel | |

a La fréquence de survenue des effets indésirables les plus fréquents et, selon les experts consultés, les plus graves proviennent des monographies de produit des contraceptifs.

b Les coûts considèrent une durée maximale de traitement de 3 ans pour l'implant d'étonogestrel et de 5 ans pour les dispositifs intra-utérins.

c Ce coût inclut le coût d'acquisition du médicament, le coût des services professionnels du pharmacien (9 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).

d Frais d'implantation sous-cutanée d'un implant contraceptif ou d'insertion de stérilet (codes 06980 et 00205) selon la rémunération à l'acte du manuel des médecins omnipraticiens. Ces frais ne sont pas considérés lorsqu'un infirmier ou une infirmière effectue la pose. Le coût de la formation des professionnels de la santé pour la pose de l'implant est assumé par le fabricant.

e Frais d'exérèse d'un implant contraceptif sous-cutané ou d'extraction de stérilet (codes 06982 et 20025) selon la rémunération à l'acte du manuel des médecins omnipraticiens. Les frais d'extraction simple de stérilet sont inclus dans les honoraires du médecin pour la consultation. Ceux d'une extraction compliquée sont de 59 \$. Ces frais ne sont pas considérés lorsqu'un infirmier ou une infirmière effectue le retrait. Le coût de la formation des professionnels de la santé est assumé par le fabricant.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

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).

- Lorsque les indices de Pearl des traitements sont considérés, il appert qu'aucun bénéficiaire ne peut être octroyé en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. De plus, le délai de retour à l'ovulation serait comparable entre les traitements. Pour ce qui est de la comparaison des profils d'innocuité, aucun avantage ne peut être octroyé à l'un des traitements, lorsqu'on considère la fréquence et la gravité des effets indésirables.
- Pour ce qui est des autres données cliniques, il appert que la durée maximale de traitement est différentielle entre les traitements; elle est de 3 ans pour l'implant d'étonogestrel alors qu'elle est de 5 ans pour les dispositifs intra-utérins. Aucun gain ne peut toutefois être accordé en faveur de l'un ou l'autre des traitements puisque ce paramètre dépend grandement de la préférence des patientes. De plus, les études observationnelles tendent vers une similarité ou une légère supériorité de l'observance thérapeutique concernant les dispositifs intra-utérins.
- Le coût d'acquisition de l'implant d'étonogestrel (313 \$) est inférieur à celui des dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel (357 \$). Il convient cependant de rappeler que l'implant a une durée maximale inférieure de 2 ans. Ainsi, sur un horizon temporel de 3 ans, le coût de l'implant est inférieur de 44 \$ alors que sur un horizon de 5 ans, au cours duquel deux implants d'étonogestrel sont requis, le coût d'acquisition est supérieur de 269 \$ à celui du dispositif intra-utérin.
- Aux coûts d'acquisition s'ajoutent ceux des services professionnels du médecin pour la pose et le retrait; ils s'établissent à 234 \$ par implant et varient de 56 à 115 \$ par dispositif intra-utérin. Il convient toutefois de noter que tant la pose que le retrait pourraient être effectués par l'infirmier ou l'infirmière, notamment en GMF ou en clinique de planification des naissances. Pour ces situations, qui peuvent être aussi fréquentes avec l'implant qu'avec le dispositif, les coûts associés aux manipulations des traitements seraient inférieurs, bien que l'ampleur de l'effet ne puisse être quantifiée.
- En somme, sur un horizon temporel de 3 ans, le coût de traitement total de l'implant (547 \$) est supérieur à celui des dispositifs intra-utérins (413 à 472 \$). Bien que le même constat soit fait lorsque l'analyse est réalisée sur un horizon de 5 ans, l'ampleur du différentiel s'en trouve agrandie alors que 2 implants sont requis (1 094 \$) et que le coût du dispositif demeure identique.

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

Les grossesses non prévues résultent principalement de la non-utilisation de la contraception ou de son échec en raison d'une utilisation irrégulière ou incorrecte. Il y a environ une québécoise sur trois qui n'utilise pas de contraception régulièrement et une sur dix qui n'en utilise jamais (Lambert 2017). De surcroît, il y a environ 40 % des grossesses au Canada qui ne sont pas planifiées (Lambert). L'efficacité contraceptive de l'implant d'étonogestrel et sa longue durée d'action pourraient contribuer à réduire les grossesses non planifiées et les répercussions qui peuvent s'ensuivre chez les femmes, par exemple sur le plan psychosocial, l'éducation et l'emploi. Le recours à l'avortement pourrait également être réduit. Finalement, le fabricant offre une formation sur l'administration et le retrait de l'implant aux professionnels de la santé concernés, afin d'assurer l'utilisation appropriée du traitement et de réduire notamment les risques de migration de l'implant.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'implant d'étonogestrel pour la prévention de la grossesse. Elle repose notamment sur des données 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).

facturation provenant d'IQVIA^{MC}, auxquelles des parts de marché attendues sont appliquées pour estimer la population admissible au traitement. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|--|--|
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT | | |
| Source de données | Volumes de ventes d'IQVIA ^{MC} | Statistiques de facturation de la RAMQ |
| Population ciblée | Patientes sous tous types de contraceptifs | Patientes naïves aux dispositifs intra-utérins |
| Nombre de patientes (sur 3 ans) | ■, ■ et ■ | s. o. |
| Nombre d'ordonnances (sur 3 ans) | s. o. | 363, 390 et 412 |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS | | |
| Parts de marché de l'implant d'étonogestrel (sur 3 ans) | ■, ■ et ■ % | 20, 35 et 50 % |
| Provenance de ses parts de marché | | |
| Dispositifs intra-utérins | ■, ■ et ■ % | 100 % |
| Contraceptif injectable | ■ et ■ % | s. o. |
| Autres types de contraceptifs ^a | ■ et ■ % | s. o. |
| COÛT DES TRAITEMENTS^{b,c} | | |
| Coût moyen de traitement avec l'implant d'étonogestrel | ■ \$ | 313 \$ |
| Coût de traitement des comparateurs | | |
| Dispositifs intra-utérins | ■ \$ | 357 \$ |
| Contraceptif injectable | ■ \$ | s. o. |
| Autres types de contraceptifs ^a | ■ à ■ \$ | s. o. |

s. o. : Sans objet.

a Comprend les contraceptifs oraux, le timbre et l'anneau vaginal.

b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Bien que l'implant et les dispositifs aient une durée de traitement maximale différente, soit de 3 et 5 ans respectivement, un seul coût d'acquisition est considéré pour chacun dans la présente analyse, en raison de l'horizon de 3 ans. Les coûts de traitement pour le contraceptif injectable ainsi que les autres types de contraceptifs sont quant à eux pour une durée de traitement de 1 an; ils sont donc répliqués pour les patientes qui poursuivent leur traitement au-delà d'une année.

Selon le fabricant, des économies de l'ordre de ■ \$ sont à prévoir sur le budget de la RAMQ sur trois ans, pour le traitement de ■ patientes.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à un ensemble d'hypothèses. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Population ciblée : Selon le fabricant, toutes les patientes présentement traitées par un contraceptif seraient susceptibles d'opter pour un implant d'étonogestrel. L'INESSS est toutefois d'avis que seules les patientes traitées par un contraceptif à courte action et cherchant une méthode contraceptive à long terme opteraient pour l'implant d'étonogestrel. Il est en effet attendu que, lorsque la durée maximale d'un dispositif intra-utérin arrivera à terme, les patientes auraient de nouveau recours au même dispositif pour la poursuite du traitement, s'il est bien toléré; peu d'entre elles changeraient donc pour l'implant. Ainsi, seules les patientes naïves aux dispositifs intra-utérins et celles cherchant une méthode de contraception à long terme sont

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).

considérées. À noter que les stérilets de cuivre ne peuvent être considérés comme des comparateurs pertinents puisqu'ils ne sont pas inscrits sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ. Les modifications apportées ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Parts de marché de l'implant d'étonogestrel : Selon le fabricant, il obtiendrait des parts de marché de l'ensemble des contraceptifs, avec une préférence pour les injectables. L'INESSS est toutefois d'avis que les comparateurs les plus pertinents seraient plutôt les autres contraceptifs à action prolongée, à savoir les dispositifs intra-utérins. De plus, les experts consultés estiment qu'il y aurait un engouement pour l'implant dès la première année à la suite de son inscription, engouement qui diminuerait au cours des années subséquentes; les parts de marché ont donc été ajustées en conséquence. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Nexplanon^{MC} sur la *Liste des médicaments* pour la prévention de la grossesse (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|-------------------------------|--|-----------|-----------|------------|
| IMPACT BRUT | | | | |
| RAMQ ^a | 20 805 \$ | 38 760 \$ | 58 710 \$ | 118 275 \$ |
| Nombre d'ordonnances | 73 | 136 | 206 | 415 |
| IMPACT NET^b | | | | |
| RAMQ | -3 177 \$ | -5 965 \$ | -8 999 \$ | -18 141 \$ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, économies les plus élevées ^c | | | -22 676 \$ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d | | | 90 448 \$ |

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de l'implant d'étonogestrel de 25 % (25, 44 et 63 % sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées en supposant des prises de parts de marché à l'ensemble des contraceptifs de 0,5, 1 et 2 %, ce qui correspond à 1 197 ordonnances sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de l'ordre de 18 141 \$ sont à prévoir sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'implant d'étonogestrel pour la prévention de la grossesse. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 415 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

Une limite à l'analyse, concernant autant celle du fabricant que celle de l'INESSS, est due à la durée de l'horizon temporel. En effet, cette durée de 3 ans est jugée faible afin de bien quantifier l'ampleur de l'impact attendu sur le budget de la RAMQ. De fait, en raison de sa durée d'utilisation maximale recommandée de 3 ans, certaines patientes recevront un second implant d'étonogestrel dès le début de la quatrième année suivant son inscription, alors que ce constat ne s'applique pas au dispositif intra-utérin de lévonorgestrel, dont la durée maximale est de 5 ans; sur cette base, des coûts seraient éventuellement à prévoir sur le budget, plutôt que des économies.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Nexplanon^{MC} sur les listes des médicaments pour la 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).

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

Motifs de la position unanime

- L'implant d'étonogestrel est un contraceptif à longue durée d'action très efficace.
- Il présente un profil d'innocuité acceptable.
- Alors qu'aucune distinction ne peut être avancée quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du dispositif intra-utérin et de l'implant d'étonogestrel, il ressort de l'analyse coût-conséquences que le coût de traitement de ce dernier est supérieur. De fait, que l'horizon temporel soit de 3 ans ou de 5 ans, l'implant est plus coûteux lorsque les coûts d'acquisition ainsi que ceux de pose et de retrait sont considérés. Sur cette base, il est considéré comme étant une stratégie qui n'est pas efficiente.
- Des économies sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'implant d'étonogestrel sur les listes. Précisons cependant qu'en retenant un horizon temporel plus long, des coûts seraient éventuellement à prévoir du fait de la durée de traitement maximale inférieure de l'implant d'étonogestrel comparativement aux dispositifs intra-utérins.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'implant d'étonogestrel pour la contraception constituerait une décision responsable, juste et équitable. De fait, les économies budgétaires attendues à court terme, combinées à l'efficacité contraceptive de l'implant d'étonogestrel et à sa longue durée d'action, lesquelles pourraient contribuer à réduire les grossesses non planifiées et leurs éventuelles répercussions chez les femmes, contrebalancent le fait que l'implant constitue une stratégie non efficiente.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant pour l'implant d'étonogestrel ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tient pas compte d'ententes d'inscription confidentielles possibles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, et coll.** A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril* 2016;106(1):151-7.
- **Bennink HJ.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl 2):12-20.
- **Black A, Guilbert E; Co-auteurs, et coll.** Consensus canadien sur la contraception (1re partie de 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):939-942.
- **Croxatto HB.** Clinical profile of Implanon®: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl 2):21-8.
- **Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, et coll.** A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Implanon Study Group. Hum Reprod* 1999;14(4):976-81.
- **Darney P, Patel A, Rosen K, et coll.** Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91(5):1646-53.
- **Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et coll.** Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71(5):319-26.

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).

- **Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, et coll.** A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3(2):85-91.
- **Lambert G, Mathieu-Chartier S, Goggin P, et coll.** Etude PIXEL, Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes québécois, Institut national de sante publique du Québec, 2017, 182 p.
- **Law A, Liao L, Lin J, et coll.** Twelve-month discontinuation rates of levonorgestrel intrauterine system 13.5 mg and subdermal etonogestrel implant in women aged 18-44: A retrospective claims database analysis [published online ahead of print, 2018 Apr 21]. *Contraception* 2018;S0010-7824(18)30142-2.
- **Lazorwitz A, Aquilante CL, Sheeder J, et coll.** Relationship between patient characteristics and serum etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception* 2019;100(1):37-41.
- **Lopez LM, Bernholz A, Chen M, et coll.** Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD008452.
- **Mansour D, Mommers E, Teede H, et coll.** Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010;82(3):243-9.
- **McNicholas C, Madden T, Secura G, et coll.** The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. *Clin Obstet and Gynecol* 2014; 57(4):635-43.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de produit de Nexplanon^{MC}. Kirkland, Québec; 25 mai 2020.
- **Mommers E, Blum GF, Gent TG, et coll.** Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):388.e1-6.
- **O'Neil-Callahan M, Peipert JF, Zhao Q, et coll.** Twenty-four-month continuation of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2013;122:1083-91.
- **Reed S, Minh TD, Lange JA, et coll.** Real world data on Nexplanon[®] procedure-related events: final results from the Nexplanon Observational Risk Assessment study (NORA). *Contraception* 2019;100(1):31-36.
- **Romano MJ, Toye P, Patchen L, et coll.** Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception* 2018;98:125-9.
- **Sanders JN, Turok DK, Gawron LM, et coll.** Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixed-payer setting: a retrospective review. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6): 590.e1-590.e8.
- **Schnabel P, Merki-Feld GS, Malvy A, et coll.** Bioequivalence and x-ray visibility of a radiopaque etonogestrel implant versus a non-radiopaque implant. A 3-year, randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2012;32(6):413-22.
- **Simon C, Maurier A, Gaboriau L, et coll.** Incidence and characteristics of intravascular pulmonary migration of etonogestrel implants: A French nationwide study. *Contraception* 2020;102(3):186-9.
- **Trussell J.** Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397-404.

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

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).