

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE
L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

IMPLANT SOUS-CUTANÉ À LIBÉRATION PROLONGÉE D'ÉTONOGESTREL (NEXPLANON — MERCK CANADA)

Indication : Prévention de la grossesse durant au plus trois ans.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser l'implant sous-cutané radioopaque à libération prolongée d'étonogestrel dans la prévention de la grossesse durant au plus trois ans, sous réserve de la condition ci-dessous.

Condition de remboursement

Le coût ne doit pas dépasser le coût annualisé après négociations des méthodes contraceptives de longue durée comparables.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2020
Longueur du rapport :	8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

IMPLANT SOUS-CUTANÉ À LIBÉRATION PROLONGÉE D'ÉTONOGESTREL (NEXPLANON — MERCK CANADA)

Indication : Prévention de la grossesse durant au plus trois ans.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'implant sous-cutané radioopaque à libération prolongée d'étonogestrel dans la prévention de la grossesse durant au plus trois ans, sous réserve de la condition ci-dessous.

Condition de remboursement

Condition relative au prix

1. Le cout ne doit pas dépasser le cout annualisé après négociations des méthodes contraceptives de longue durée comparables.

Motifs de la recommandation

1. À la lumière de données tirées de deux études, l'étude P05702 (N = 301) et l'étude 34528, ainsi que d'une analyse intégrée de 11 études (N = 945), il appert que l'implant d'étonogestrel est efficace pour prévenir la grossesse chez les femmes en santé ayant un cycle menstruel régulier. Les participantes à ces études ont un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 35 kg/m²; elles se voient insérer un implant d'étonogestrel, radioopaque ou non, qui reste en place durant au plus trois ans. Aucune participante n'est tombée enceinte durant les périodes de traitement des études. Ainsi, l'indice de Pearl global est de zéro échec pour 100 femmes-année (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0 à 0,20) avec l'implant non radioopaque d'étonogestrel dans l'analyse intégrée durant la période de traitement; il est de zéro échec pour 100 femmes-année (IC à 95 % de 0 à 0,56) avec l'implant radioopaque dans l'étude P05702 (une étude sur la satisfaction des utilisateurs) durant la période de traitement et les 14 jours suivants. L'indice de Pearl global durant la période de traitement de l'étude 34528, une étude de bioéquivalence, est également de zéro échec pour 100 femmes-année dans le groupe de l'implant radioopaque d'étonogestrel (IC à 95 % de 0 à 3,04) de même que dans le groupe de l'implant non radioopaque (IC à 95 % de 0 à 3,06). On obtient des résultats semblables à l'indice de Pearl annuel.
2. Pour ce qui est du cout, le cout annuel moyen de l'implant d'étonogestrel, laissé en place durant les trois années prévues, est inférieur à celui de la plupart des autres méthodes de contraception, sauf le stérilet au cuivre et le stérilet hormonal (au lévonogestrel).

Points de discussion

- Le CCEM souligne l'absence de comparaison directe ou indirecte entre l'implant radioopaque d'étonogestrel et des contraceptifs pertinents en usage au Canada. Les études pivots de cet examen sont une analyse intégrée sur l'implant non radioopaque d'étonogestrel et deux études sur l'implant radioopaque : les études P05702 (étude non comparative à un seul groupe sur la satisfaction des cliniciens) et 34528 (étude de bioéquivalence menée en parallèle et en double insu). D'après les données probantes issues de ces essais, l'implant d'étonogestrel aurait une efficacité semblable aux méthodes contraceptives de longue durée actuellement remboursées. Cependant, l'absence de données de comparaison, surtout en ce qui concerne les événements indésirables (EI), est une importante lacune dans les données probantes sur ce produit.
- Les essais cliniques portent sur une population homogène de patientes; au vu des principales caractéristiques démographiques, comme l'âge, la race et le poids, il se pourrait que les résultats ne s'appliquent pas intégralement à la population canadienne. En effet, les études retenues n'acceptent pas les femmes de moins de 18 ans ou de plus de 40 ans, ni celles dont le poids est plus ou moins élevé qu'une fourchette donnée. De même, la majorité des participantes sont de race blanche. Ainsi, la décision d'avoir recours à l'implant d'étonogestrel ou à une autre méthode chez les femmes ne correspondant pas à la population à l'étude devrait être prise en collaboration avec la patiente à la lumière du tableau clinique.
- Des EI hémorragiques (dysménorrhée, ménorragie, métrorragie, hémorragie vaginale, hémorragie génitale) sont survenus chez 5,3 % à 28,2 % des patientes ayant un implant radioopaque d'étonogestrel dans le cadre de l'étude P05702, ainsi que chez 3,8 % à 46,2 % de patientes ayant un implant radioopaque et 7,1 % à 41,1 % des patientes ayant un implant non radioopaque dans le cadre de l'étude 34528. Dans l'analyse intégrée, 13,6 % des patientes ont cessé le traitement en raison d'EI, la raison la plus courante étant les saignements irréguliers (11,1 %). Dans le cadre de l'étude P05702, 35,2 % des patientes ayant un implant

radioopaque ont cessé le traitement en raison d'EI, les saignements irréguliers expliquant 19,3 % des abandons. Enfin, dans le cadre de l'étude 34528, le taux d'abandon est semblable chez les patientes ayant un implant radioopaque (28,8 %) et chez celles ayant un implant non radioopaque (30,4 %). Le clinicien expert consulté ne trouve pas surprenant, compte tenu des données publiées et de son expérience clinique, de constater des taux d'abandon supérieurs avec l'implant d'étonogestrel qu'avec le stérilet ou les contraceptifs oraux.

- On note deux complications possibles du port de l'implant d'étonogestrel : la migration de l'implant et les difficultés au retrait. Le CCEM reconnaît que la formation des cliniciens sur l'insertion et le retrait sécuritaires de l'implant sera importante, et qu'une formation inadéquate pourrait influencer négativement sur le profil d'innocuité de l'implant sous-cutané à libération prolongée d'étonogestrel.
- En ce qui concerne le rapport coût/efficacité, l'absence de données probantes cliniques comparative est la principale source d'incertitude. L'efficacité et les profils d'innocuité comparatifs des différentes méthodes contraceptives n'ont été évalués ni par des méthodes directes ni par des méthodes indirectes. Au prix indiqué, l'implant d'étonogestrel, laissé en place durant les trois années prévues, a un coût annuel moindre que les méthodes de courte durée comme les contraceptifs oraux. Comme l'implant sera vraisemblablement au moins aussi efficace que ces méthodes (puisque son efficacité ne dépend pas de l'observance thérapeutique), il serait rentable par rapport à elles. La condition selon laquelle le coût annuel de l'implant d'étonogestrel ne doit pas dépasser celui des méthodes contraceptives de longue durée actuellement remboursées vise à garantir que ce produit soit une option rentable.

Contexte

L'implant sous-cutané à libération prolongée d'étonogestrel est homologué par Santé Canada dans la prévention de la grossesse. L'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel, un progestatif d'emploi répandu dans les contraceptifs oraux. L'implant radioopaque à l'étude est un contraceptif hormonal à action prolongée contenant 68 mg d'étonogestrel. La posologie approuvée par Santé Canada est l'insertion sous-cutanée d'un seul implant, qui peut être laissé en place durant trois ans. L'implant non radioopaque d'étonogestrel n'est pas offert au Canada.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique d'études sur l'étonogestrel fournies par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert spécialisé en obstétrique et gynécologie.

Résumé des observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de patientes dans le cadre du présent examen.

Essais cliniques

Le rapport de l'ACMTS porte sur trois études mises de l'avant par le promoteur : une analyse intégrée (N = 946), l'étude P05702 (N = 301) et l'étude 34528 (N = 108).

L'analyse intégrée regroupe des données agrégées tirées de 11 études qui évaluent l'implant non radioopaque d'étonogestrel chez des femmes adultes en santé. Elle vise à présenter les résultats d'efficacité et d'innocuité des essais cliniques étayant la demande d'approbation de cet implant à la FDA américaine. L'étude P05702 est une étude non comparative à un seul groupe menée en devis ouvert sur la satisfaction des cliniciens relativement au traitement de femmes adultes par l'implant radioopaque d'étonogestrel. Son principal objectif est d'évaluer le recours à l'applicateur de prochaine génération et les instructions sur l'insertion de l'implant. L'applicateur offert au Canada est le même que celui utilisé dans cette étude. Enfin, l'étude 34528 est une étude de bioéquivalence menée en parallèle et en double insu auprès de femmes réparties aléatoirement selon un ratio de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'implant radioopaque d'étonogestrel, l'autre l'implant non radioopaque. Les trois études sont menées chez des femmes en santé de 18 à 40 ans ayant un cycle menstruel régulier et étudient l'efficacité contraceptive. Le critère d'évaluation principal est la satisfaction de l'utilisateur dans l'étude P05702 et la bioéquivalence dans l'étude 34528. Chacune des trois études dure trois ans.

Les principales limites des trois études sont des réserves quant à la généralisabilité des résultats (les participantes étant une population choisie ne représentant pas l'ensemble des femmes en âge de procréer qui pourraient recevoir l'étonogestrel) et la forte fréquence des abandons (souvent liés à des saignements irréguliers). D'abord, la généralisabilité des résultats des études à la pratique clinique canadienne est limitée par les critères d'admissibilité, qui excluent certaines patientes, soit les adolescentes, les femmes de plus de 40 ans, les patientes ayant un cycle irrégulier et celles ayant un IMC de plus de 35 kg/m². On remarque des lacunes dans les données probantes, notamment l'absence de comparaisons directes ou indirectes avec des contraceptifs pertinents en usage au Canada et l'efficacité inconnue de l'implant radioopaque d'étonogestrel chez les patientes qui étaient exclues des essais. Ensuite, une des principales limites des trois études pivots tient au grand nombre d'abandons – entre 34,9 et 48,2 % des patientes ont abandonné les essais durant la période de trois ans –, qui soulève des questions quant à la validité, à l'interprétation et à l'utilité réelle de l'implant radioopaque d'étonogestrel en contexte clinique. On ignore si l'efficacité clinique de l'implant non radioopaque serait la même chez les patientes ayant abandonné l'étude que chez celles étant restées jusqu'à la fin. En théorie, la durée des études, soit trois ans, est suffisante pour déterminer l'efficacité clinique; cependant, il faut pour bien refléter la durée réelle du traitement tenir compte du très grand nombre d'abandons. Beaucoup de patientes ont cessé les essais pendant la première ou la deuxième année, et certains des essais cliniques retenus dans l'analyse intégrée avaient une durée de deux ans seulement; ainsi, la totalité des données probantes est limitée pour ce qui est d'évaluer l'utilisation réelle de l'implant d'étonogestrel après trois ans.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité se penche sur l'efficacité contraceptive, le retour à la normale des menstruations, la palpabilité de l'implant, la visibilité radiographique, la durée de l'insertion et du retrait, la satisfaction des utilisateurs (cliniciens) et la bioéquivalence. Le critère d'évaluation principal de l'analyse intégrée est l'efficacité contraceptive. Celui de l'étude P05702 est la satisfaction des utilisateurs, soit des cliniciens (à l'égard de l'implant radioopaque d'étonogestrel), tandis que celui de l'étude 34528 est la bioéquivalence entre l'implant radioopaque et l'implant non radioopaque.

- L'efficacité contraceptive est évaluée à l'aide de l'indice de Pearl, qui représente le taux d'échecs pour 100 femmes-année et s'obtient par la division du nombre de grossesses imprévues (numérateur) par le nombre de mois ou d'années d'exposition au risque (dénominateur). Plus l'indice de Pearl est faible, plus la méthode contraceptive est efficace. Les études mesurent l'indice de façon globale (grossesses survenues entre l'insertion de l'implant et son retrait) et annuelle (nombre de grossesses par année d'exposition). L'indice de Pearl est la mesure la plus utilisée pour rendre compte de l'échec contraceptif dans les essais cliniques; il n'est toutefois pas répandu dans la pratique clinique.
- Le retour à la normale des menstruations (oui ou non) est évalué trois mois après le retrait de l'implant chez les femmes qui ne sont pas enceintes, n'allaitent pas et n'utilisent pas de contraceptif hormonal. On entend par « normale » un cycle menstruel semblable à ceux que connaissait la patiente avant le traitement.
- Il y a deux possibilités quant au critère de la palpabilité de l'implant : palpable ou non.
- Il y a également deux possibilités quant au critère de la visibilité radiographique : clairement visible ou non clairement visible/non visible.
- La durée de l'insertion et la durée du retrait sont évaluées.
- La satisfaction des utilisateurs (à l'égard de l'implant radioopaque d'étonogestrel) est le critère d'évaluation principal de l'étude P05702. Le questionnaire de satisfaction vise expressément à évaluer la satisfaction des chercheurs à l'égard des caractéristiques techniques, de la fonctionnalité, de la conception et des caractéristiques de sécurité de l'applicateur, de même que leur satisfaction à l'égard de la durée totale nécessaire à l'insertion de l'implant, et leurs impressions globales sur l'applicateur. Il contient cinq grandes questions, dont certaines comprennent des sous-questions, avec un choix de cinq réponses allant de « très satisfait » à « très insatisfait ». Aucune donnée probante sur la validation, la fiabilité ou l'adaptabilité de ce questionnaire n'a été relevée dans la documentation publiée.
- La bioéquivalence est déterminée à l'aide des critères d'évaluation suivants, qui concordent avec les lignes directrices de Santé Canada sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives²⁷ : la concentration maximale (C_{max}) d'étonogestrel et la surface sous la courbe (SSC) de l'étonogestrel 6, 24 et 36 mois après l'insertion de l'implant, évaluées par prélèvement sanguin. Pour qu'il y ait bioéquivalence, l'IC à 90 % du ratio entre la moyenne géométrique (MG) de l'implant radioopaque et celle de l'implant non radioopaque doit se trouver dans les valeurs acceptables de 0,80 à 1,25.

- La qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pas été évaluée dans les études retenues.
- Les effets néfastes évalués sont les EI, les EI graves (EIG), les retraits en raison d'un EI (RREI), les décès et les effets néfastes notables (p. ex. saignements irréguliers).

Efficacité

Aucune grossesse n'est survenue durant la période de traitement des trois études. Ainsi, l'indice de Pearl global est de zéro échec pour 100 femmes-année (IC à 95 % de 0 à 0,20) avec l'implant non radioopaque d'étonogestrel dans l'analyse intégrée durant la période de traitement; il est de zéro échec pour 100 femmes-année (IC à 95 % de 0 à 0,56) avec l'implant radioopaque dans l'étude P05702 (l'étude sur la satisfaction des utilisateurs) durant la période de traitement et les 14 jours suivants. L'indice de Pearl global durant la période de traitement de l'étude 34528, une étude de bioéquivalence, est également de zéro échec pour 100 femmes-année dans le groupe de l'implant radioopaque d'étonogestrel (IC à 95 % de 0 à 3,04) de même que dans le groupe de l'implant non radioopaque (IC à 95 % de 0 à 3,06). On obtient des résultats semblables à l'indice de Pearl annuel.

D'après les résultats de l'étude 34528, les implants radioopques et non radioopques sont bioéquivalents eu égard à la MG des paramètres suivants : C_{max} (MG = 1,06; IC à 90 % de 0,91 à 1,23); SSC à 6 mois (MG = 1,00; IC à 90 % de 0,91 à 1,10); SSC à 24 mois (MG = 0,98; IC à 90 % de 0,88 à 1,10) et SSC à 36 mois (MG = 1,00; IC à 90 % de 0,89 à 1,11).

Le retour à la normale des menstruations (cycles avant l'étude) est observé chez 83,5 % des patientes ayant reçu l'implant radioopaque d'étonogestrel dans l'étude P05702, de même que chez 94,4 % des patientes ayant reçu l'implant radioopaque et 90,5 % de celles ayant reçu l'implant non radioopaque de l'étude 34528. Ce critère d'évaluation est évalué trois mois après le retrait de l'implant chez les femmes qui ne sont pas enceintes, n'allaitent pas et n'utilisent pas de contraceptif hormonal. Il n'est toutefois pas abordé dans l'analyse intégrée.

La palpabilité et la visibilité radiographique sont évaluées dans les études P05702 et 34528. Les implants radioopques et non radioopques d'étonogestrel sont palpables chez presque toutes les patientes (de 97,1 % à 100 %), et ce, à divers moments. L'implant radioopaque est clairement visible chez presque toutes les patientes (de 96,2 % à 100 %) après l'insertion et avant le retrait. La monographie contient un encadré de mises en garde importantes, notamment la suivante : « À tout moment, s'il est impossible pour la patiente ou le professionnel de la santé de palper l'implant, [celui-ci] doit être localisé le plus rapidement possible et retiré aussitôt qu'il est approprié sur le plan médical de le faire afin de réduire les risques de migration. » Ni l'analyse intégrée, ni l'étude 34528 ne traitent de la migration de l'implant; toutefois, ce résultat est signalé chez une patiente ayant reçu l'implant radioopaque d'étonogestrel dans l'étude P05702. Les données limitées des études pivots sur le risque de migration associé à l'implant radioopaque d'étonogestrel représentent une limite importante. Certains rapports publiés après la mise en marché font état d'implants se retrouvant dans les vaisseaux du bras et dans l'artère pulmonaire, ce qui pourrait être la conséquence d'une insertion profonde ou intravasculaire. Selon des données probantes du monde réel de 2017 tirées d'une étude menée en France, la migration de l'implant radioopaque d'étonogestrel dans la vasculature pulmonaire surviendrait à une incidence estimée de 3,17 pour 100 000 implants (IC à 95 % de 1,37 à 6,24). Bien que cette complication soit rare, elle peut entraîner des problèmes respiratoires et des problèmes potentiellement mortels, d'où l'importance que le dispositif soit inséré comme il se doit par un clinicien formé.

Dans l'analyse intégrée, la durée d'insertion moyenne de l'implant non radioopaque d'étonogestrel est de 78 secondes (écart type [ÉT] = 114,0), et la durée de retrait est de 228 secondes (ÉT = 294,0). Dans l'étude P05702, on parle plutôt de 27,9 secondes (ÉT = 29,3) et de 119,3 secondes (ÉT = 120,2) pour l'implant radioopaque. Enfin, dans l'étude 34528, les durées d'insertion et de retrait sont respectivement de 87,6 secondes (ÉT = 96,0) et de 299,4 secondes (ÉT = 207,0) pour l'implant radioopaque, et de 72,6 secondes (ÉT = 63,6) et de 264,6 secondes (ÉT = 241,8) pour l'implant non radioopaque. D'après l'étude P05702, la source de complications la plus courante au retrait serait la présence de tissus fibreux autour de l'implant (4,4 %).

Les résultats au questionnaire de satisfaction des utilisateurs (fréquence des différentes réponses) sont le principal critère d'évaluation de l'efficacité aux yeux du groupe d'utilisateurs des applicateurs (les chercheurs) de l'étude P05702. De façon générale, les utilisateurs ayant effectué beaucoup d'insertions sont plus nombreux à se dire « très satisfaits », et moins nombreux à se dire « très insatisfaits », « insatisfaits » ou « ni satisfaits, ni insatisfaits » à l'égard de l'applicateur, soit les caractéristiques techniques, la fonctionnalité, la conception, les caractéristiques de sécurité, la durée d'utilisation et la satisfaction générale. La satisfaction attendue

et réelle chez les patientes recevant l'implant radioopaque d'étonogestrel est étudiée dans l'étude P05702. Cependant, les résultats d'efficacité agrégés n'étaient pas disponibles et n'ont pas pu être évalués dans le cadre du présent examen.

La QVLS, un critère d'évaluation important aux yeux des patientes, n'a pas été évaluée dans les études pivots.

Effets néfastes (innocuité)

Presque toutes les patientes ont subi des EI (de 90,4 % à 100,0 % d'après les données des études P05702 et 34528). L'analyse intégrée ne fait pas état des EI totaux, pourtant une mesure importante des effets néfastes.

Le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen indique que les saignements irréguliers sont un effet néfaste important aux yeux des patientes. De façon globale, les saignements irréguliers sont la plus grande source d'EI dans les essais; toutefois, aucune des études ne présente de mesure agrégée des EI liés à ces saignements. L'importance des saignements (légers, modérés ou abondants) n'est pas non plus précisée. Des EI hémorragiques (dysménorrhée, ménorragie, métrorragie, hémorragie vaginale, hémorragie génitale) sont survenus chez 5,3 % à 28,2 % des patientes ayant un implant radioopaque d'étonogestrel dans le cadre de l'étude P05702, ainsi que chez 3,8 % à 46,2 % de patientes ayant un implant radioopaque d'étonogestrel et 7,1 % à 41,1 % des patientes ayant un implant non radioopaque dans le cadre de l'étude 34528. Dans un sous-ensemble de 780 patientes (82 %), deux ans après l'insertion, certains types de saignements irréguliers (aménorrhée, saignements peu fréquents, fréquents ou prolongés) sont signalés chez 6,7 % à 33,6 % des patientes.

Dans l'analyse intégrée, 5,9 % des patientes ayant reçu l'implant non radioopaque d'étonogestrel ont subi des EIG. C'est également le cas de 5,3 % des patientes ayant reçu l'implant radioopaque dans l'étude P05702. En outre, dans le cadre de l'étude 34528, les EIG ont une fréquence semblable que la patiente ait reçu l'implant radioopaque (7,7 %) ou non radioopaque (10,7 %) d'étonogestrel. Aucune des patientes des études P05702 ou 34528 n'ont subi d'EIG hémorragiques; toutefois, une patiente dans chacun des groupes de l'étude 34528 a subi un EIG en lien avec une thrombose veineuse profonde. Dans l'analyse intégrée, une patiente a connu un EIG entrant dans la catégorie « plaquettes, saignements et coagulation ».

Toujours dans l'analyse intégrée, 13,6 % des patientes ont cessé le traitement en raison d'EI, la raison la plus courante étant les saignements irréguliers (11,1 %). Dans le cadre de l'étude P05702, 35,2 % des patientes ayant un implant radioopaque ont cessé le traitement en raison d'EI, les saignements irréguliers expliquant 19,3 % des abandons. Dans le cadre de l'étude 34528, le taux d'abandon est semblable chez les patientes ayant un implant radioopaque (28,8 %) et chez celles ayant un implant non radioopaque (30,4 %). Des saignements irréguliers sont survenus chez 19,2 % des patientes ayant reçu l'implant radioopaque d'étonogestrel et 14,3 % de celles ayant reçu l'implant non radioopaque. On rapporte un cas de « légère » migration de l'implant.

Comparaison de traitements indirecte

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Dans sa recherche documentaire de sources de données probantes indirectes, l'ACMTS n'a rien relevé qui corresponde aux critères d'inclusion déterminés dans le protocole d'examen.

Coût et rapport coût/efficacité

Le produit à l'examen est un implant sous-cutané radioopaque contenant 68 mg d'étonogestrel, au prix unitaire proposé de 285 \$. Si l'implant est laissé en place durant les trois années prévues, le médicament coûte 0,26 \$ par jour, soit 95 \$ par année.

Le promoteur présente une analyse coût/utilité du point de vue d'un payeur public de soins de santé canadien, sur un horizon temporel de trois ans. Cette analyse compare l'étonogestrel à d'autres méthodes de contraception réversible de courte ou de longue durée pour femmes, notamment le stérilet hormonal au lévonorgestrel, le stérilet au cuivre, la pilule, le timbre transdermique et l'anneau vaginal. Elle utilise un modèle de Markov à plusieurs états sur un cycle de 28 jours. Le point de départ dans le modèle est l'amorce d'un traitement par une des méthodes contraceptives; au fil du temps, les patientes peuvent : continuer la contraception avec leur méthode actuelle; cesser la méthode contraceptive (passage à une autre méthode, ou arrêt de la contraception); tomber enceinte. La probabilité qu'une patiente tombe enceinte ou cesse la méthode contraceptive est tirée d'une revue non systématique. Cinq résultats gravidiques sont examinés et sont utilisés pour déterminer la désutilité, les coûts liés à une grossesse et la durée passée dans l'état de santé « enceinte ». Pour estimer les résultats de la QVLS dans le modèle, le promoteur avance que les

femmes qui tombent enceintes connaissent une désutilité en raison de la grossesse non planifiée. En outre, on estime que chacun des résultats gravidiques est source de désutilité. Le modèle comprend les EI présentés dans une évaluation économique publiée, avec les coûts et la désutilité associés. Les autres coûts du modèle sont les coûts d'acquisition du traitement, les consultations médicales sur la contraception ou les soins de grossesse ainsi qu'un coût ponctuel associé à tous les résultats gravidiques.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'évaluation économique du promoteur :

- Le promoteur n'a pas fourni de données comparatives sur l'efficacité clinique ou les EI, de sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité et les effets néfastes comparatifs des différentes options du modèle.
- Il n'y a pas de données appropriées permettant de déterminer quelle méthode contraceptive serait utilisée en deuxième intention si une patiente cesse la méthode de première intention.
- Le nombre de patientes cessant la contraception dans le modèle repose sur une fonction des taux d'abandon de chaque méthode. Or, cette hypothèse est inappropriée; on s'attendrait plutôt à ce que la proportion de femmes cessant la contraception soit indépendante de la méthode.
- La désutilité associée à une grossesse non planifiée dure un an, plutôt que la durée de la grossesse.
- Le prix du stérilet au cuivre reflète le coût d'un dispositif laissé en place durant trois ans, alors que la pratique est généralement de l'utiliser durant cinq ans au Canada.
- Les coûts liés à un avortement sont surestimés, de sorte que les coûts associés à une grossesse non planifiée sont gonflés.

L'ACMTS n'a pas pu mitiger les limites associées à l'incertitude de l'efficacité clinique comparative, aux taux d'abandon ou aux hypothèses sur le changement de méthode contraceptive. Étant donné de la grande incertitude de ces valeurs, l'ACMTS ne peut établir un cas de référence pour le rapport coût/efficacité de l'implant d'étonogestrel comparativement à celui du stérilet. Elle conclut toutefois que, si l'implant est jugé aussi efficace et sécuritaire sur le plan clinique que les autres méthodes contraceptives, il pourrait représenter une utilisation efficiente des ressources de soins de santé.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{mes} Sally Bean et Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 septembre 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.