

ÉVALUATION D'UNE DEMANDE D'AJOUT À LA LISTE DES MÉDICAMENTS		
Par Myriam Gagnon, pharmacienne, M. Sc. Révision le 22 janvier 2024 par Sylvie Desgagné, pharmacienne, M.Sc.		
Noms générique et commercial	Étonogestrel (Nexplanon^{MD})	
Description du produit	Implant sous-cutané radio-opaque pour insertion dans le bras non dominant de la patiente. L'implant libère de façon continue un progestatif, soit l'étonogestrel. Il s'agit d'une méthode contraceptive dite réversible de longue durée.	
Indication(s) approuvée(s) par Santé Canada	#DIN : 02499509 La prévention de la grossesse pour une période allant jusqu'à 3 ans.	
Liste de médicaments – Établissements	Inscription aux listes générales sans critère dans les deux cas pour la même indication que celle de Santé Canada.	
Indication(s) de remboursement RAMQ		
Comparateurs	Dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel. Aucun comparateur direct n'est disponible. Les dispositifs intra-utérins sont ce qui se rapproche le plus de l'implant cutané d'étonogestrel. Ils sont à longue durée d'action, leur action est réversible et leur efficacité ne dépend pas de l'observance/adhésion au traitement de la patiente.	
Posologie	Étonogestrel (Nexplanon ^{MD}) : insérer un implant cutané et changer après 3 ans.	
	Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2 (si pertinent)
	Lévonorgestrel intra-utérin (Mirena ^{MD}) Insérer un dispositif intra-utérin pour un maximum de 5 ans. <i>*Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), l'utilisation est possible jusqu'à 7 ans chez les femmes de 25 ans et plus au moment de l'insertion. Utilisation jusqu'à 7 ans également chez les femmes de 45 ans et plus ou jusqu'à la ménopause en présence d'une aménorrhée chez ces dernières.</i>	Lévonorgestrel intra-utérin (Kyleena ^{MD}) Insérer un dispositif intra-utérin pour un maximum de 5 ans.
Appréciation des données d'efficacité (Résultats principaux)	Étude de Darney 2009 Regroupe les données de 11 études cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'implant sous-cutané radio-transparent d'étonogestrel (Implanon ^{MD} ¹) dont la majorité des patientes proviennent de trois études multicentriques à devis ouvert sans groupe contrôle d'une durée de 2 à 4 ans. Pour un total de 942 femmes âgées de 18 à 40 ans actives sexuellement dont 20% étaient nullipares, l'indice de Pearl (taux de grossesse par 100 femmes-année) fut de 0 pour chaque essai analysé individuellement et de 0,34 (0,13-0,74 IC95%) pour le regroupement des 11 études de Darney.	

<p>Appréciation des données d'efficacité (suite)</p>	<p>À noter que 14 grossesses ont été recensées dans les 14 jours suivant le retrait de l'implant puisque ce dernier possède une courte demi-vie et donc qu'un retour à la fertilité est possible dans les 3 semaines suivants son retrait. Le taux d'attrition était finalement considéré adéquat avec 30% des femmes ayant utilisé l'implant pendant les 3 ans initialement prévus.</p> <p>¹ <i>Implanon^{MD} est un implant d'étonogestrel n'ayant jamais obtenu l'homologation de la part de Santé Canada. Ce dernier est radiotransparent tandis que le Nexplanon^{MD} s'est vu ajouter du sulfate de baryum afin de le rendre radio-opaque et donc diminuer les événements indésirables reliés à son insertion et faciliter son retrait dans les cas de migration de l'implant (le sulfate de baryum permet de le rendre visible à l'imagerie). Un système de guide fut aussi ajouté pour faciliter sa pose en sous-cutané et éviter une installation trop profonde. À noter que la bioéquivalence a été reconnue par les agences réglementaires entre Implanon^{MD} et Nexplanon^{MD}.</i></p> <p><u>Étude de Mommers 2012</u></p> <p>Essai prospectif multicentrique à devis ouvert sans comparateur. Population composée de 301 femmes âgées de 18 à 40 ans dont la moitié étaient nullipares et ayant un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 à 35 (moyenne de 23,8). L'indice de Pearl est ici aussi le principal paramètre d'évaluation et est de 0,0 (0,0-0,56 IC95%). Taux d'attrition plus élevé dans cette étude avec 52% des femmes ayant utilisé l'implant à 3 ans.</p> <p>L'utilisation de l'indice de Pearl dans les études est adéquate comme paramètre d'efficacité puisqu'il s'agit de la mesure reconnue de la fiabilité d'une méthode contraceptive. À titre indicatif, l'indice de Pearl des contraceptifs oraux combinés se situe en général de 0 à 0,7 et celui du dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel Mirena^{MD} est de 0,2 à 5 ans.</p>
<p>Données d'innocuité - effets indésirables</p>	<p>Les effets secondaires les plus souvent rapportés dans les études sont en général des céphalées, un gain de poids, de l'acné, une labilité émotionnelle, des douleurs mammaires et des douleurs abdominales. Au niveau des saignements vaginaux, les données sont contradictoires. Dans les études citées plus haut, les patientes de l'étude de Darney ont rapporté avoir davantage de périodes d'aménorrhée ou de saignements peu fréquents tandis que pour les patientes de l'étude de Mommers, seulement 7% ont présenté une aménorrhée, tandis que 10,3% des ménorragies et 17,6% des métrorragies.</p> <p>L'étude de cohorte de Reed a quant à elle étudié les effets indésirables reliés à l'insertion (7364 procédures d'insertion analysées) et le retrait du dispositif (5159 procédures de retrait analysées). Il en résulte une faible proportion d'insertions compliquées (1,26%) et les complications lors du retrait sont de l'ordre de 1,37% dont 0,14% pour la migration² de l'implant. Dans le même ordre d'idées, l'étude de Mommers rapporte que 98% des insertions ont été considérées comme faciles. Une autre étude rapporte quant à elle un bon taux de satisfaction de la part de 23 cliniciens interrogés après avoir inséré le dispositif (30,4% satisfaits et 69,9% très satisfaits) et un temps d'insertion d'environ 28 secondes (contre 78 secondes pour le retrait selon l'étude de Mommers).</p> <p>Aucune donnée comparative d'innocuité n'est disponible avec les autres méthodes contraceptives. Par contre, la majorité des effets secondaires rapportés dans les études sont bénins et sont semblables à ce qui est rapporté avec toute autre méthode contraceptive hormonale. Les études démontrent que la grande majorité des insertions et retraits sont rapides et non compliqués.</p>

Données d'innocuité - effets indésirables (suite)	<p>Afin de limiter les rares cas de migrations, il importe de miser sur une formation adéquate et complète du personnel soignant qui doit suivre les procédures d'insertion et de retrait recommandées par le fabricant.</p> <p><i>² La migration de l'implant peut être due à une insertion trop profonde soit dans le muscle ou le fascia ou à une insertion intravasculaire dans de plus rares cas. Dans les cas où l'implant aurait migré dans l'artère pulmonaire, une intervention endovasculaire ou chirurgicale pourrait être requise afin de le retirer.</i></p>
Perspective clinique/sociale	<p>Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 1 canadienne sur 5 en âge de procréer a eu une grossesse non planifiée au cours de l'année 2016. Au Québec, ce sont la moitié des grossesses qui ne sont habituellement pas planifiées et le quart qui ne sont pas désirées. Le but premier d'une méthode contraceptive étant d'être efficace pour prévenir les grossesses tout en permettant un retour rapide à la fertilité une fois cessée, les gynécologues préconisent l'utilisation des contraceptifs réversibles à longue action en raison de leur grande efficacité reconnue. Les différents experts canadiens s'entendent aussi pour dire que les dispositifs intra-utérins ainsi que les implants comptent parmi les méthodes contraceptives comportant la meilleure adhésion.</p> <p>Certains pays comme la France place l'implant d'étonogestrel comme traitement de 2^e intention chez les femmes avec contre-indication ou intolérance aux oestroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes avec des problématiques connues d'observance. Bien que les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel ne conviennent pas à toutes les catégories de femmes parfois pour des questions de contre-indication ou intolérance, certaines femmes peuvent tout simplement ne pas accepter ou vouloir de ce mode de contraception et quand même vouloir une méthode contraceptive à longue action. D'autant plus que l'implant d'étonogestrel au sein du CIUSSS de la Capitale-Nationale est distribué principalement dans les cliniques jeunesse dont la clientèle est parfois défavorisée, vulnérable et présente déjà une sous-utilisation de la contraception, d'où l'importance d'offrir à ces femmes une option contraceptive supplémentaire.</p>
Estimation du nombre de patients	<p>Au CIUSSSCN, la principale source de demande en implants d'étonogestrel provient du personnel infirmier des différentes cliniques jeunesse sur le territoire ainsi que de la clinique de stérilet et implant. Plus précisément, 14 sites ont été désignés par la DSI (direction des soins infirmiers) pour faire l'installation de tels implants. Les patientes achètent leur implant à leur pharmacie communautaire, mais nous devons fournir un implant de secours pour chaque site en cas de bris ou de défectuosité de celui fourni par la patiente lors de l'installation. Ainsi, un faible nombre d'implants sera distribué aux 3 ans sur tout le territoire du CIUSSSCN pour ces cliniques, soit une quinzaine d'implants aux 3 ans pour l'inventaire de base afin de respecter leur date d'expiration plus quelques-uns supplémentaires pour ceux qui auront été utilisés comme implant de secours.</p> <p>En dehors des cliniques jeunesse, après avoir sondé l'opinion de quelques pharmaciens du CIUSSSCN pratiquant dans différents milieux cliniques, il arrive parfois (rarement) que ce mode de contraception soit prescrit chez des patientes à l'interne, notamment à l'Institut de réadaptation en déficience physique de Québec ou à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec. Le plus souvent lorsque la contraception doit être commencée rapidement, il s'agit d'une patiente pour qui le fait de retarder la contraception comporte des risques (comportements sexuels à risque, non adhésion, etc.) et pour qui le risque de grossesse doit être à tout prix écarté.</p>

<p>Estimation du nombre de patients (suite)</p>	<p>Dans le cas de situations non urgentes, bien que chaque patiente ait le choix libre et éclairé de sa méthode contraceptive, le recours à la contraception ou le changement de méthode contraceptive peut souvent attendre à la fin de l'épisode de soins actifs et se faire en externe.</p>
<p>Estimation des coûts</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prix d'un implant d'étonogestrel (hospitalier): 296\$ ▪ Prix d'un dispositif intra-utérin de lévonorgestrel (hospitalier) : 339\$ <p>À noter qu'aucun frais d'installation ou d'exérèse d'un contraceptif sous-cutané ne sont à considérer pour la clientèle du CIUSSSCN des cliniques jeunes puisque ces actes sont effectués par du personnel infirmier et ne sont pas facturables par ceux-ci.</p> <p>L'analyse budgétaire de l'INESSS considère que ce sont surtout les femmes sous contraceptifs oraux combinés qui sont susceptibles de chercher à obtenir un moyen de contraception prolongé et qui pourraient donc se tourner vers l'implant. Un engouement était prévu pour la première année, mais cela a diminué par la suite. Cela se serait traduit par des économies de l'ordre de 18 141\$ prévues sur le budget total de la RAMQ les 3 premières années (basé sur 415 ordonnances remboursées), mais par la suite des coûts supplémentaires étaient à prévoir lorsque l'horizon temporel fut élargi à plus que les trois premières années de vie d'un seul implant. Par contre, le tout est contrebalancé par la combinaison des économies à court terme à sa grande efficacité qui permettra de diminuer le nombre de grossesses non planifiées et donc le fardeau économique de ces dernières qui est quant à lui considérable.</p> <p>Considérant le faible nombre d'implants d'étonogestrel à fournir par le CIUSSSCN aux cliniques jeunes et le faible nombre de nouveaux traitements qui ont lieu pour des patientes hospitalisées, l'impact économique est jugé faible.</p> <p>À noter que pour l'installation et le retrait de l'implant d'étonogestrel, l'utilisation de lidocaïne injectable 1% est requise (avec épinéphrine pour la portion retrait de l'implant). Actuellement, c'est le département de pharmacie de l'établissement qui fournit les différentes cliniques d'installation du CIUSSSCN et une trajectoire est déjà en place pour le réapprovisionnement des cliniques par les différentes pharmacies du CIUSSSCN. Il importe de noter que l'impact budgétaire relié à la fourniture de lidocaïne 1% est jugé faible, soit quelques dollars par fiole de lidocaïne seulement (2 à 5\$ environ).</p>
<p>Impacts CIUSSSCN (autres qu'économiques)</p>	<p>L'évaluation de cette demande d'ajout au formulaire nous aide à se positionner aussi sur l'ajout ou non des dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel au formulaire du CIUSSSCN puisqu'ils sont tout aussi efficaces que l'implant d'étonogestrel en plus d'être moins dispendieux.</p> <p>Pour les cliniques jeunes où les patientes se procurent également leur stérilet à la pharmacie communautaire, il a été convenu avec la DSI que l'établissement n'avait pas à fournir de stérilet supplémentaire de secours comme c'est le cas pour l'implant d'étonogestrel.</p> <p>Pour la clientèle interne, il arrive quelques fois que le dispositif intra-utérin de lévonorgestrel soit la méthode contraceptive préconisée pour une patiente donnée. Nous sommes d'avis que la majorité des patientes hospitalisées sous cette méthode contraceptive n'auront pas besoin d'un changement de celui-ci au cours de leur séjour hospitalier.</p>

<p>Impacts CIUSSSCN (suite)</p>	<p>Pour les nouveaux traitements à l'interne, leur usage devrait être réservé, tout comme pour l'implant d'étonogestrel, à des situations où l'amorce de la contraception ne peut être retardée (clientèle vulnérable à risque de non-adhésion si contraception non débutée en milieu hospitalier). Dans les autres situations où le traitement ne peut être obtenu en externe, une demande de médicament à nécessité médicale particulière est requise.</p> <p>Pour l'installation des implants sous-cutanés, une référence en clinique jeunesse pour les patientes de moins de 25 ans ou en clinique de stérilet et implant pour les autres est requise.</p> <p>Pour ce qui est du volet formation pour l'installation et retrait de l'implant d'étonogestrel, le tout est présentement pris en charge par les soins infirmiers. Une collaboration avec l'Université du Québec à Rimouski (campus Lévis) est mise en place pour la formation théorique et pratique du personnel infirmier et une supervision à l'épaule est aussi prévue dans chaque installation par des infirmières praticiennes spécialisées (IPS) du CIUSSSCN (supervision organisée par la DSI).</p> <p>En cas de difficultés lors de l'installation ou du retrait de l'implant en clinique jeunesse, les IPS de la clinique de stérilet et implant sont disponibles pour du soutien à distance ou en présentiel. Les IPS peuvent notamment prescrire des radiographies ou échographies si requis. Quant à la prescription de ces implants, les ordonnances sont pour le moment rédigées par les IPS de la clinique de stérilet et implant après évaluation d'une infirmière d'une clinique jeunesse (droit de prescrire des infirmières cliniciennes à venir d'ici la mise à jour du protocole de contraception du Québec qui inclura l'implant).</p> <p>L'ajout de l'implant sous-cutané d'étonogestrel n'engendre pas d'action supplémentaire pour le département de pharmacie mis à part de le rendre disponible aux différentes cliniques jeunesse en plus de la lidocaïne 1% et d'en effectuer la tenue d'inventaire. La trajectoire de prescription, d'insertion, de retrait et de gestion des complications est déjà établie et prise en charge par la DSI (possible également pour les usagères à l'interne).</p>
<p>Conclusion</p>	<p>Le comité d'usage optimal du médicament recommande d'inscrire l'implant sous-cutané d'étonogestrel (Nexplanon^{MD}) à la liste des médicaments de l'établissement avec critères d'utilisation CIUSSSCN, soit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraception chez les clientèles vulnérables où retarder la prescription en externe représenterait un enjeu de sécurité ou de non-adhésion pour la patiente; ▪ Contraception chez la clientèle des services de première ligne désignés dans le cas où il y a bris ou défectuosité de l'implant déjà fournie par la patiente lors de l'installation. <p>Le comité d'usage optimal du médicament recommande également d'inscrire les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel à la liste des médicaments au formulaire de l'établissement avec critère d'utilisation CIUSSSCN, soit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraception chez les clientèles vulnérables où retarder la prescription en externe représenterait un enjeu de sécurité ou de non-adhésion pour la patiente.
<p>Références consultées</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liste des médicaments fournis en établissement, 13 décembre 2023 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cited 2024 Jan 9]. Available from: https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/media/15816 2. Liste des médicaments, 13 décembre 2023 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cited 2024 Jan 9]. Available from: https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/media/15801 3. NEXPLANON® (implant sous-cutané à libération prolongée d'étonogestrel). [cited 2024 Jan 9]; Available from: www.organon.ca

Références consultées (suite)

4. Rx Vigilance [Logiciel]. RX Vigilance 2.0. Repentigny : Vigilance Santé. c2024. Lévonorgestrel intra-utérin [consulté le 15 janvier 2024].
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Nexplanon contraception : avis transmis au ministre en octobre 2020 [En ligne]. Canada, Québec (CA-QC) : 5 novembre 2020. [consulté le 15 janvier 2024]. P. 12 Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Nexplanon_2020_10.pdf
6. Haute autorité de santé (HAS). Méthodes contraceptives: focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles [En ligne]. France (FRA) : Mars 2013. [modifié en novembre 2017 ; consulté le 18 janvier 2024]. P. 56 Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
7. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS [En ligne]. Canada : CA : octobre 2020. [consulté le 15 janvier 2024]. P. 8 Disponible : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0648-nexplanon-cdec-rec-f.pdf>
8. Haute autorité de santé (HAS) – Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis Nexplanon 68mg, implant pour usage sous-cutané [En ligne]. France (FRA) : 21 octobre 2025. [consulté le 15 janvier 2024]. P. 16 Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14280_NEXPLANON_PIS_RI_Avis2_CT14280.pdf