



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Nexplanon<sup>®</sup>  
(Etonogestrel)

Date de validation par la CEESP : 15 septembre 2015



# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Liste des tableaux et de figures .....	6
<b>1. Avis de la CEESP .....</b>	<b>7</b>
1.1 Objectif et contexte de l'étude .....	7
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	7
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	7
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire .....	7
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	7
1.4 Données complémentaires.....	9
<b>2. Annexe 1 – Contexte de la demande .....</b>	<b>10</b>
2.1 Objet de la demande .....	10
2.2 Produit et indication concernés par la demande .....	10
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....	11
2.4 Historique du remboursement .....	11
2.5 Documents support de l'analyse critique .....	12
<b>3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique .....</b>	<b>13</b>
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	13
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	13
3.1.2 Analyse critique de l'objectif .....	13
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique.....	13
3.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs .....	13
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	15
3.3 La modélisation .....	17
3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs .....	17
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation .....	26
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	29
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs .....	29
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé .....	29
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	30
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs .....	30
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	32
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité .....	34
3.6.1 Présentation par l'industriel .....	34
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité .....	49
<b>4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique .....</b>	<b>51</b>
<b>5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel .....</b>	<b>52</b>
Bibliographie .....	57

## Liste des abréviations

1G	1 <sup>ère</sup> génération
2G	2 <sup>ème</sup> génération
3G	3 <sup>ème</sup> génération
4G	4 <sup>ème</sup> génération
ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CNAM-TS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CO	Contraception Orale
COC	Contraceptif Oral Combiné
CT	Commission de la Transparence
DIU	Dispositif Intra-utérin
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EI	Evènements Indésirables
GEU	Grossesse extra-utérine
GHM	Groupes Homogènes de Malades
GNIE	Grossesse non intentionnelle évitée
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hors-taxe
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
ITT	Intention de Traiter
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVG	Interruption volontaire de grossesse
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MSD	Merck Sharp and Dohme-Chibret
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PA	Personnes-année
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RDCR	Rapport Différentiel Coût Résultat
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

SC	Sous-cutané
SNIIRAM	Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie
SMR	Service Médical Rendu
TDM	Tomodensitométrie
TTC	Toutes taxes comprises

## Liste des tableaux et de figures

### Tableaux

<a href="#">Tableau 1. Statut du médicament dans les pays européens</a>	11
<a href="#">Tableau 2. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de moins de 25 ans</a>	20
<a href="#">Tableau 3. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de 25-35 ans</a>	21
<a href="#">Tableau 4. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de plus de 35 ans</a>	21
<a href="#">Tableau 5. Contraception reçue après un arrêt temporaire de contraception</a>	22
<a href="#">Tableau 6. Contraception reçue après une grossesse non intentionnelle</a>	22
<a href="#">Tableau 7. Devenir de la grossesse sous contraception en 2011 selon la classe d'âge</a>	23
<a href="#">Tableau 8 : Les grossesses sous contraception en 2012</a>	25
<a href="#">Tableau 9 : Résultats de santé de l'analyse de référence</a>	28
<a href="#">Tableau 10 : Coûts moyens pondérés et coûts maximum et minimum des spécialités au sein de chaque classe de contraceptifs</a>	30
<a href="#">Tableau 11 : Les coûts de la contraception chez les femmes sous contraception en 2012</a>	30
<a href="#">Tableau 12 : Résultats de l'analyse de référence</a>	33
<a href="#">Tableau 13 : Résultats sur un horizon temporel de 3 et 9 ans</a>	35
<a href="#">Tableau 14 : Résultats selon le taux d'actualisation (0, 2,5 et 6%)</a>	36
<a href="#">Tableau 15 : Paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité probabiliste</a>	38
<a href="#">Tableau 16 : Résultats par classe d'âge - Femmes de 15 à 24 ans</a>	39
<a href="#">Tableau 17 : Résultats par classe d'âge – Femmes de 25 à 35 ans</a>	41
<a href="#">Tableau 18 : Résultats par classe d'âge – Femmes de plus de 35 ans</a>	42
<a href="#">Tableau 19 : Résultats en coût par IVG évitée</a>	43
<a href="#">Tableau 20 : Résultats de l'analyse en intention de traiter (avec les paramètres de l'analyse de référence)</a>	44
<a href="#">Tableau 21 : Résultats des analyses selon différents niveaux de prix de Nexplanon® par PA</a>	45
<a href="#">Tableau 22 : Impact de santé publique de Nexplanon® pour une population de 200 000 femmes</a>	46

### Figures

<a href="#">Figure 1 : Structure du modèle médico-économique proposé</a>	17
<a href="#">Figure 2 : Différentiels d'efficacité et de coûts des options de contraception par rapport à Nexplanon® par PA</a>	34
<a href="#">Figure 3 : Diagramme Tornado pour le coût par grossesse non intentionnelle évitée par Nexplanon® vs DIU au cuivre</a>	36
<a href="#">Figure 4 : Diagramme de Tornado pour le coût par grossesse non intentionnelle évitée par Nexplanon® vs DIU hormonal</a>	37
<a href="#">Figure 5 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité</a>	39
<a href="#">Figure 6 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les 15-24 ans</a>	40
<a href="#">Figure 7 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les 25-35 ans</a>	41
<a href="#">Figure 8 : Frontière d'efficience comparant les options de contraception par PA pour les femmes de plus de 35 ans</a>	42
<a href="#">Figure 9 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les plus de 35 ans</a>	43

## 1. Avis de la CEESP

### 1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'évaluation économique de Nexplanon® 68 mg (étonogestrel), implant contraceptif du laboratoire MSD, soutient une demande de renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités.

NEXPLANON® est un implant progestatif à base d'étonogestrel pour usage sous-cutané (SC) anciennement connu sous le nom commercial IMPLANON®. Il est indiqué depuis 1999 dans la contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

L'analyse économique présentée par l'industriel est une analyse de type coût-efficacité dont le résultat est exprimé en coût par grossesse non intentionnelle évitée. L'industriel justifie le choix de ce critère par le fait qu'il correspond à l'objectif de la contraception et que par ailleurs, il est celui utilisé dans les études économiques publiées sur le sujet, notamment par le NICE.

### 1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

#### 1.2.1 Analyse coût-efficacité

En fonction des données fournies par l'industriel, la CEESP soulève cinq principales réserves mineures par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Ces cinq principales réserves portent sur :

- La population d'analyse, correspondant à la population d'AMM, plus large que la population pour laquelle une ASMR III a été reconnue ;
- L'absence de comparateurs non remboursés ;
- La non prise en compte des effets indésirables associés de l'ensemble des contraceptifs, y compris à long terme ;
- Le choix arbitraire des bornes fixées pour chacun des paramètres testés en analyse de sensibilité ;
- La validité externe du modèle.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis.

#### 1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

### 1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Dans le cadre de la ré-inscription de Nexplanon®, la CEESP souligne l'intérêt et l'apport de la mobilisation par l'industriel de données françaises de pratique médicale courante issues de la base de données de l'Echantillon Généralistes de Bénéficiaires de l'assurance maladie pour alimenter le modèle économique, ce qui est conforme aux recommandations de la HAS, même si l'utilisation exclusive de ces seules données pose des limites sur la validité externe des résultats présentés.

Ces données indiquent que Nexplanon® est préférentiellement prescrit à une population particulière de femmes, notamment des femmes ayant plus souvent des antécédents d'IVG (18,3% versus 8,7%), étant plus fréquemment bénéficiaires de la CMU complémentaire (22,5% versus 11,6%) et prises en charge dans un contexte hospitalier (37,7% versus 18,6%) par rapport à la population de femmes sous autres contraceptifs ainsi que des femmes plus jeunes (moyenne 32,4 ans) par rapport à la population de femmes sous DIU (moyenne 39,5 ans).

L'étude médico-économique révèle l'efficience des contraceptifs de longue durée d'action (DIU et implant) par rapport aux contraceptifs oraux quels qu'ils soient.

Ainsi, au prix revendiqué (maintien du prix actuel de 85,73 € HT au 1er janvier 2015), l'étude médico-économique indique que la frontière d'efficience est constituée de Nexplanon® et des DIU au cuivre qui sont moins coûteux que Nexplanon® (140,51 € par personne-année versus 154,76 €) et moins efficaces (1,43% de grossesses non intentionnelles par personne-année versus 0,71% avec Nexplanon®). L'implant est ainsi la méthode de contraception la plus efficace parmi les méthodes de longue durée d'action tandis que les DIU au cuivre sont les moins coûteux. Toutes les autres stratégies testées (contraceptifs oraux de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, contraceptifs progestatifs, DIU hormonaux) sont dominées (plus chères et moins efficaces).

Le RDCR de Nexplanon® par rapport aux DIU au cuivre est de 1961 € / grossesse non intentionnelle évitée. Si le critère de résultat retenu est le nombre d'IVG évitées, le RDCR de Nexplanon® par rapport aux DIU au cuivre est alors de 9 564 € par IVG évitée.

Les analyses de sensibilité déterministes menées par l'industriel ne modifient pas le sens de ces conclusions. Toutefois, l'horizon temporel, faisant varier le nombre de renouvellement des DIU ou de Nexplanon®, et l'efficacité contraceptive sont des paramètres susceptibles d'influencer les résultats et la frontière d'efficience (notamment vis-à-vis des DIU hormonaux).

Des analyses en scénario sur le prix, indiquent que le RDCR de Nexplanon® par rapport aux DIU au cuivre varie de 799 € par grossesse non intentionnelle évitée (-20% du prix) à 2 542 € par grossesse non intentionnelle évitée (+10% du prix) (Résultats HAS).

Au prix revendiqué par l'industriel, Nexplanon® a une probabilité de 46,2% d'être la stratégie la plus coût-efficace à un seuil de 3 000 € par grossesse non intentionnelle évitée (versus 30,9% pour les DIU au cuivre et 22,9% pour les DIU hormonaux) (Résultats HAS). La stratégie évaluée Nexplanon® constitue la stratégie la plus coût-efficace dans 79,2% des simulations à partir d'un seuil de 10 000 € par grossesse non intentionnelle évitée (versus 0,7% pour les DIU au cuivre, 20,1% pour les DIU hormonaux).

Une analyse en sous-groupe menée par l'industriel nuance ces conclusions. En effet, dans une analyse restreinte à la population des femmes de plus de 35 ans, Nexplanon® n'est plus sur la frontière d'efficience qui est constituée des DIU au cuivre ainsi que des DIU hormonaux qui apparaissent les plus efficaces dans cette classe d'âge (RDCR 5 905 € par grossesse non intentionnelle évitée par rapport au DIU cuivre). L'analyse de sensibilité probabiliste indique que ces résultats sont robustes.

La CEESP précise toutefois que le modèle n'intègre que, de manière indirecte, les événements indésirables des différentes stratégies contraceptives (en tenant compte des changements de contraceptifs). Ainsi, elle n'est pas en mesure d'estimer les conséquences des événements indésirables sur les préférences des patientes et sur les coûts associés à leur prise en charge.

La CEESP rappelle que le choix des femmes entre les différentes méthodes contraceptives doit tenir compte de leurs éventuelles contre-indications ainsi que des besoins et des préférences des femmes et des couples, qui varient selon leur âge, leur histoire contraceptive et leur parcours affectif et sexuel.



## 1.4 Données complémentaires

Dans le cadre du prochain renouvellement d'inscription, si un accroissement notable de la population rejointe était constaté, suite au déremboursement des pilules de 3<sup>ème</sup> génération, une étude d'impact budgétaire devrait être menée.

## 2. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de Nexplanon® 68 mg (étonogestrel), implant contraceptif du laboratoire MSD soutient une demande de renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités.

Dans ce cadre, MSD revendique le maintien d'un SMR important auprès de la Commission de la Transparence.

Les éléments justifiant la réalisation d'une évaluation économique concernant ce dossier sont :

- la reconnaissance d'une ASMR III (modérée) dans son indication limitée à une utilisation en seconde intention chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins (DIU) ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance à la contraception orale,
- un montant annuel remboursé par le régime général de l'assurance maladie de 12,9 millions d'€ TTC (données Medic'AM) et un chiffre d'affaire de 23,5 millions d'euros TTC (données GERS) en 2013.

L'industriel ne revendique aucun impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge de la maladie dans le cadre de la demande de renouvellement.

### 2.2 Produit et indication concernés par la demande

NEXPLANON® est un implant progestatif à base d'étonogestrel pour usage sous-cutané (SC) anciennement connu sous le nom commercial IMPLANON®. Il est indiqué depuis 1999 dans la contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

L'évolution d'IMPLANON® vers NEXPLANON® 68mg commercialisé par le même laboratoire a été motivée par la notification de cas de pharmacovigilance décrivant des difficultés de recherche de l'IMPLANON® (radio-transparent à la différence d'autres implants) avec suspicion de migration et/ou des difficultés de retrait ou de pose de l'implant.

Les difficultés de recherche du dispositif et d'insertion (dispositif mal posé) pouvaient être une source de grossesses non désirées et d'examen complémentaires (échographie, IRM, TDM) voire d'intervention chirurgicale sous anesthésie locale ou générale.

Ainsi, le dispositif NEXPLANON® dispose désormais :

- d'un système d'applicateur visant à faciliter la pose en sous-cutanée et éviter une pose trop profonde (c'est-à-dire en intra-musculaire ou intra-vasculaire),
- du sulfate de baryum pour rendre l'implant radio-opaque.

Le conditionnement est en boîte unitaire. La durée de vie du dispositif après la pose est de 3 ans (inférieure chez les femmes en surpoids).

La population cible, restreinte aux femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins (DIU) et aux femmes présentant des problèmes d'observance à la contraception orale, a été estimée par la Commission de la Transparence entre 160 000 à 220 000 femmes tous les 3 ans (avis du 6 juillet 2005).

Il n'existe pas cependant de données fiables permettant d'estimer la part de femmes concernées par l'indication de l'ASMR et en particulier le nombre de femmes ayant une contre-indication ou

intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs ou aux DIU. Selon l'industriel, la part des femmes non observantes à la contraception orale est importante :

- Une première étude (Potter et al 1996) a estimé de 67 à 81% selon le cycle observé la proportion de femmes ayant oublié au moins un comprimé ;
- Une seconde étude menée en France indique que 20% des femmes sous contraception orale l'interrompt au moins 8 semaines par an (Jamin et Lachowsky 2015) ;
- Enfin, 25% des IVG en France concernent des femmes sous contraception orale (Bajos et al 2013)

En 2012, la population rejointe (femmes sous NEXPLANON®) est estimée à 237 360 (extrapolation à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie).

Le laboratoire revendique le maintien de son prix actuel (104,58 € TTC) à l'occasion de cet examen.

### 2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Cet implant contraceptif a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour la première fois le 25 mai 1999 sous le nom d'IMPLANON®. Cette spécialité a changé de nom pour devenir Nexplanon® 68mg le 20 septembre 2010 et a été intégré les évolutions décrites ci-dessus afin de limiter les difficultés de retrait ou de pose de l'implant constatées avec l'IMPLANON®.

### 2.4 Historique du remboursement

Ce produit a déjà été soumis deux fois au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités (en 2005 et en 2010). Il s'agit donc du 3<sup>ème</sup> renouvellement quinquennal.

La Commission de la Transparence avait octroyé, dans son avis du 6 octobre 1999 (date de la première inscription au remboursement), un SMR important et une ASMR III (modérée) à la spécialité IMPLANON® chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins et l'a donc positionné en seconde intention.

L'avis de la Commission de la Transparence du premier puis second renouvellement d'inscription a confirmé le SMR « important » (avis CT du 6 juillet 2005 et du 28 avril 2010) ainsi que son positionnement dans la stratégie thérapeutique limité à la seconde intention et a élargi son utilisation chez les femmes présentant des problèmes d'observance aux pilules.

En France, IMPLANON® a été pris en charge par l'Assurance Maladie depuis le 23/09/2000 puis NEXPLANON® au taux de 65% à compter du 17/10/2010. **Son prix unitaire est de 85,73 euros HT au 1<sup>er</sup> janvier 2015** (104.58 € TTC).

**Dans la plupart des autres pays européens, Nexplanon® est un contraceptif de première intention.**

D'après le dossier fourni par l'industriel, les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût en Europe dans l'indication concernée par la demande sont les suivantes :

**Tableau 1. Statut du médicament dans les pays européens**

Pays	Commercialisation	Remboursement	PFHT (coût unitaire)
France	oui	oui (65%)	██████ €
Italie	oui	Non	██████ €
Royaume-Uni	oui	oui (100%)	██████ €
Espagne	oui	oui (100%)	██████ €
Allemagne	oui	oui (100%) jusqu'à 20 ans	██████ €

## 2.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique porte sur les documents suivants :

- Un rapport de présentation (23 mars 2015) ;
- Un rapport technique rédigé en français (23 mars 2015) ;
- Une version électronique du modèle économique au format Excel ;

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, mars 2015 ;
- une annexe bibliographique contenant les sources citées par les auteurs.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 15 juin 2015.

Une réponse écrite a été fournie le 3 juillet 2015. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexes 2 et 3 : évaluation coût-efficacité).

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

## 3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

### 3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

#### 3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de l'analyse médico-économique proposée par les auteurs est d'évaluer l'efficience de l'implant contraceptif Nexplanon® par rapport aux autres méthodes de contraception remboursées par l'assurance maladie disponibles chez les femmes en âge de procréer de plus de 15 ans et désirant une contraception.

#### 3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif de l'étude médico-économique est clair et conforme aux recommandations de la HAS. Toutefois, l'étude médico-économique ne tient pas compte de la place limitée de Nexplanon® dans la stratégie contraceptive restreinte en France à la seconde intention.

### 3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

#### 3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

##### ► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse économique présentée par l'industriel est une analyse de type coût-efficacité dont le résultat est exprimé en coût par grossesse non intentionnelle évitée. L'industriel justifie le choix de ce critère par le fait qu'il correspond à l'objectif de la contraception et que par ailleurs, il est celui utilisé dans les études économiques publiées sur le sujet, notamment par le NICE. Aucune étude coût-utilité relative à l'implant contraceptif n'a été identifiée dans la littérature.

La prise en compte de la qualité de vie associée à la grossesse en cas d'échec contraceptif n'a pas été retenue en raison de la difficulté à la mesurer (grossesse non désirée ou grossesse finalement acceptée) et de l'absence de données françaises fiables disponibles sur le sujet ainsi que des considérations éthiques qui pourraient en résulter. De même, les événements secondaires liés aux contraceptifs n'ont pas été intégrés en l'absence de données de littérature.

L'analyse principale est complétée par une analyse coût-efficacité exprimée en coût par interruption volontaire de grossesse évitée.

L'impact sur la santé publique de Nexplanon® (nombre de grossesses non intentionnelles et d'IVG évitée sur une population de 200 000 femmes) par rapport aux différentes stratégies étudiées est également présenté (sans considération des coûts et sans actualisation des bénéfices).

##### ► La perspective

La perspective retenue est une perspective collective, regroupant :

- l'assurance maladie obligatoire;
- tout autre payeur, c'est-à-dire les complémentaires et le reste à charge du patient.

##### ► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu pour la modélisation est une période de 6 ans.

L'industriel justifie ce choix par le fait que cette période permet d'intégrer l'ensemble des coûts et des bénéfices des comparateurs, notamment des DIU, dont la durée d'efficacité est de 5 ans. Par

ailleurs, deux gynécologues obstétriciens<sup>1</sup> sollicités par l'industriel ont préconisé la prise en compte de deux périodes successives d'utilisation de Nexplanon®, dont la durée d'efficacité est de 3 ans.

Le taux d'actualisation des coûts et des bénéfices est de 4%. Une analyse de sensibilité avec un taux de 0%, 2,5% et 6% est également présentée.

### ► La population d'analyse

La population d'analyse est celle des femmes en âge de procréer, de plus de 15 ans, désirant une contraception efficace et se l'étant procurée. Cette population correspond à la population effectivement traitée par Nexplanon® en vie réelle, telle que décrite dans une étude réalisée par l'industriel sur les conditions d'utilisation en pratique courante de Nexplanon® et des autres méthodes contraceptives à partir de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie.

Elle diffère cependant de la population cible telle que définie par la Commission de la Transparence et dans laquelle une ASMR a été reconnue : femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou présentant des problèmes d'observance aux pilules.

L'industriel justifie ce choix par le fait que cette population ne peut être identifiée à partir des données disponibles dans la base de données de l'EGB et qu'en pratique, Nexplanon® peut être prescrit en première intention chez des patientes évoquant des probables difficultés d'observance liées à la prise quotidienne d'un contraceptif oral et notamment chez les jeunes filles après une interruption volontaire de grossesse.

Selon l'industriel, le profil de la population définie par la Commission de la Transparence permet par ailleurs de supposer une moins bonne utilisation des contraceptifs oraux et des alternatives moins efficaces (contre-indication aux DIU), avec par conséquent un meilleur profil coût-efficacité pour Nexplanon® dans ces populations plus restrictives. L'analyse de l'EGB indique en effet que Nexplanon® est prescrit à une population particulière de femmes, notamment des femmes ayant plus souvent des antécédents d'IVG (18,3% versus 8,7%), étant plus fréquemment bénéficiaires de la CMU complémentaire (22,5% versus 11,6%) et prises en charge dans un contexte hospitalier (37,7% versus 18,6%) par rapport à la population de femmes sous autres contraceptifs ainsi que des femmes plus jeunes (moyenne 32,4 ans) par rapport à la population de femmes sous DIU (moyenne 39,5 ans).

L'âge ayant été identifié comme un facteur principal influençant le choix et les taux d'échecs des stratégies contraceptives, la population d'analyse a été divisée en trois groupes d'âge distincts afin de prendre en considération les comportements spécifiques de chaque tranche d'âges.

### ► Les stratégies comparées

Dans la population d'analyse, les cinq stratégies contraceptives suivantes, remboursées par l'assurance maladie, sont comparées :

- les Dispositifs Intra-Utérins (DIU) au cuivre ;
- les DIU hormonaux ;
- les Contraceptifs oraux :
  - les Contraceptifs Oraux Combinés (COC) dits de 1<sup>ère</sup> et seconde génération ;
  - les COC dits de troisième génération ;
  - les pilules progestatives seules.

---

<sup>1</sup> Le Pr Aubert Agostini, du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital la Conception à Marseille et le Dr Teddy Linet, chef de service de la maternité, Centre hospitalier Loire Vendée Océan, Challans ont assisté MSD dans les choix méthodologiques concernant la structure et les données alimentant le modèle.

Chacune des spécialités a été regroupée par classe thérapeutique, afin de conserver des effectifs suffisants dans chaque sous-groupe d'analyse dans l'étude EGB, à partir de laquelle ont été générés les paramètres du modèle.

L'industriel justifie la pertinence des comparateurs retenus par le fait qu'ils sont à la fois les plus prescrits et remboursés (données de remboursement disponibles dans l'EGB) et qu'ils se positionnent en tant qu'alternatives à l'implant dans la stratégie préventive (contraception durable et réversible).

Ainsi, d'autres comparateurs identifiés n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, il s'agit des méthodes contraceptives suivantes :

- Dispositifs transdermiques (patch), anneaux vaginaux, et contraceptif progestatif injectable: ces méthodes ayant une utilisation marginale, elles étaient utilisées dans moins de 5% de la population en 2010, aucune source de données fiables n'a pu être identifiée ;
- Préservatifs, diaphragme, cape cervicale, spermicides : le préservatif tient une place différente dans la stratégie thérapeutique puisqu'il ne répond pas à un besoin durable de contraception ;
- Stérilisation : la stérilisation en tant que méthode de contraception irréversible tient une place différente dans la stratégie thérapeutique. Toutefois, la stérilisation a été prise en compte dans le modèle comme possibilité de changement dans les cycles ultérieurs ;
- Méthodes naturelles: ces méthodes n'ont pas été estimées comme relevant de l'objectif de l'analyse, qui est de mesurer l'efficience des différents contraceptifs disponibles sur le marché.

### 3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

#### ► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

La revue de la littérature effectuée par l'industriel n'a pas permis d'identifier des analyses coût-utilité relative à l'implant contraceptif. Il apparaît acceptable de ne pas considérer la prise en compte de la qualité de vie associée à la grossesse en cas d'échec contraceptif compte tenu de la difficulté à la mesurer (grossesse non désirée ou grossesse finalement acceptée), de l'absence de données françaises fiables disponibles sur le sujet, ainsi que des considérations relatives à des choix de valeurs et d'éthique. En particulier, les motivations sous-jacentes à la poursuite d'une grossesse non intentionnelle varient selon les personnes et les couples concernés et, d'un point de vue éthique, si une grossesse non intentionnelle peut être attribuée à un défaut d'efficacité de la contraception concernée, il est discutable de caractériser la poursuite de cette grossesse d'événement indésirable et, à plus forte raison, de la valoriser monétairement comme telle.

Si le critère de résultat retenu en coût par grossesse non intentionnelle évitée apparaît acceptable, il peut toutefois être discuté au regard de l'absence de prise en compte des événements indésirables des contraceptifs pourtant considérés comme le facteur principal motivant les changements de mode de contraception chez la femme. Si ces effets sont indirectement pris en compte dans le modèle à travers des taux de changements de contraceptifs appliqués, la perte de qualité de vie associée aux événements indésirables et leurs coûts ne sont pas considérés.

#### ► La perspective

La perspective retenue est conforme aux recommandations de la HAS.

#### ► L'horizon temporel et l'actualisation

Compte tenu de la durée différente d'utilisation des différents comparateurs, un horizon temporel de 6 ans intégrant à la fois la durée la plus longue d'efficacité des DIU ainsi que deux périodes d'utilisation du Nexplanon® est acceptable.

### ► La population d'analyse

Plusieurs limites liées à la population d'analyse retenue par les auteurs peuvent être formulées. En effet, elle ne correspond ni parfaitement à la population définie par l'AMM de NEXPLANON® (c'est-à-dire les femmes désireuses d'une contraception), ni à la population pour laquelle NEXPLANON® s'est vu reconnaître une ASMR III dans la stratégie contraceptive.

En effet, de par l'utilisation exclusive des données issues des bases de données médico-administratives pour caractériser la population étudiée, seules les femmes sous contraceptifs remboursables sont étudiées dans le modèle. Une partie des femmes dont le choix s'est porté sur d'autres contraceptifs non remboursés (certains contraceptifs oraux œstro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération fréquemment prescrits encore en 2012, contraceptifs œstro-progestatifs transdermiques, à diffusion vaginale, certains contraceptifs oraux progestatifs, les méthodes barrières, la contraception d'urgence sans ordonnance) n'est donc pas considérée dans le modèle. Selon le laboratoire et les données issues des ventes en officine, les contraceptifs non remboursables représenterait 13,3% du marché total des contraceptifs.

De plus, en France, la Commission de la Transparence a recommandé NEXPLANON® chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance aux pilules, le positionnant ainsi en seconde intention.

La population d'analyse ne correspond donc pas à la population pour laquelle l'ASMR III (modérée) a été reconnue et à l'objectif de l'évaluation économique requise dans le cadre du renouvellement d'inscription au remboursement de NEXPLANON®. Toutefois, cette population correspond à la population ayant fait le choix d'une mesure de contraception donnée et se l'étant procurée. La part de ces femmes qui correspond à l'indication de Nexplanon® est difficilement évaluable en 2012. Selon des données d'utilisation anciennes déposées par le laboratoire auprès de la Commission de la Transparence, les motifs de pose de Nexplanon® sont l'existence d'une contre-indication à la contraception orale ou au stérilet dans 32 à 45% des cas et des difficultés d'observance à la contraception orale dans 44 à 62% des cas. Ainsi, il existerait une proportion non négligeable de femmes ayant fait le choix de Nexplanon® sans présenter de contre-indication ni de difficultés d'observance, y compris en première intention comme le prévoit l'AMM. Dans le cadre de la réinscription, il apparaît donc acceptable de considérer en population d'analyse la totalité des femmes souhaitant une contraception ce d'autant que la HAS en 2013 n'a pas formulé de recommandations sur la place respective des différentes méthodes contraceptives et a rappelé que le choix d'une contraception relève d'une prise en compte des contre-indications avérées des différents moyens de contraception et des préférences des patientes.

Par ailleurs, la restriction de la population d'analyse aux femmes avec une moins bonne observance aux contraceptions orales, serait en faveur du produit évalué.

### ► Les stratégies comparées

Le choix des stratégies comparées est justifié par l'industriel :

- par la fréquence de prescription ;
- la présence de données de remboursement disponibles dans l'EGB ;
- la place dans la stratégie contraceptive (pas de besoin durable de contraception pour les méthodes barrières ou contraception non réversible pour la stérilisation).

Toutefois, la question de la pertinence des comparateurs peut se poser en France au regard du positionnement de Nexplanon® en seconde intention dans la stratégie contraceptive. Dans le dossier soumis à la Commission de la Transparence, seuls les DIU sont présentés comme des alternatives cliniquement pertinentes. Cependant, une analyse deux à deux de l'efficience vis-à-vis des DIU a bien été réalisée (avec les analyses de sensibilité associées) et permet donc de renseigner l'efficience de Nexplanon® vis-à-vis de ces alternatives placées en seconde intention.



Par ailleurs, une analyse de l'efficacité par classe d'âges a également été fournie pour tenir compte des préférences des femmes en matière de méthodes contraceptives en fonction des tranches d'âge.

Des données sur la préférence des femmes vis-à-vis de ces méthodes en pratique courante dans des populations particulières de femmes (telles que celles ayant déjà subi une IVG par exemple) auraient pu être intéressantes. L'analyse de l'EGB indique en effet que Nexplanon® est prescrit à une population particulière de femmes, notamment des femmes ayant plus souvent des antécédents d'IVG (18,3% versus 8,7%), étant plus fréquemment bénéficiaires de la CMU complémentaire (22,5% versus 11,6%) et prises en charge dans un contexte hospitalier (37,7% versus 18,6%) par rapport à la population de femmes sous autres contraceptifs ainsi que des femmes plus jeunes (moyenne 32,4 ans) par rapport à la population de femmes sous DIU (moyenne 39,5 ans).

Si l'efficacité a donc été testée vis-à-vis des stratégies contraceptives plus larges y compris de première intention, l'ensemble des méthodes contraceptives n'a cependant pas été retenu.

En particulier, les auteurs justifient l'absence d'évaluation simultanée de l'efficacité des dispositifs transdermiques (patch) et des anneaux vaginaux du fait de l'absence de prise en charge au remboursement, et des contraceptifs progestatifs injectables de longue durée d'action, pourtant remboursés, du fait des risques potentiels de cette contraception qui doit être limitée dans le temps (notamment thrombose veineuse, diminution de la densité minérale osseuse, prise de poids) et de son utilisation en pratique tout à fait marginale (aucun remboursement en 2012 dans l'EGB) et réservée le plus souvent aux femmes en service psychiatrique (avis d'experts).

Par ailleurs, compte tenu de la fréquence d'utilisation du préservatif, en prévention des infections sexuellement transmissibles et comme mode de contraception utilisé par 10,3% des femmes de plus de 15 ans (Données l'INPES) et de sa possible utilisation en combinaison avec d'autres méthodes contraceptives (pilules notamment), la question de l'efficacité de la combinaison de ces méthodes contraceptives aurait pu être posée. Il est toutefois reconnu que peu de données sont disponibles dans la littérature à ce sujet.

### 3.3 La modélisation

#### 3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs

##### ► La structure du modèle

#### Type de modèle

L'évaluation économique a été conduite à partir d'un modèle de Markov multi-états développé sous Excel.

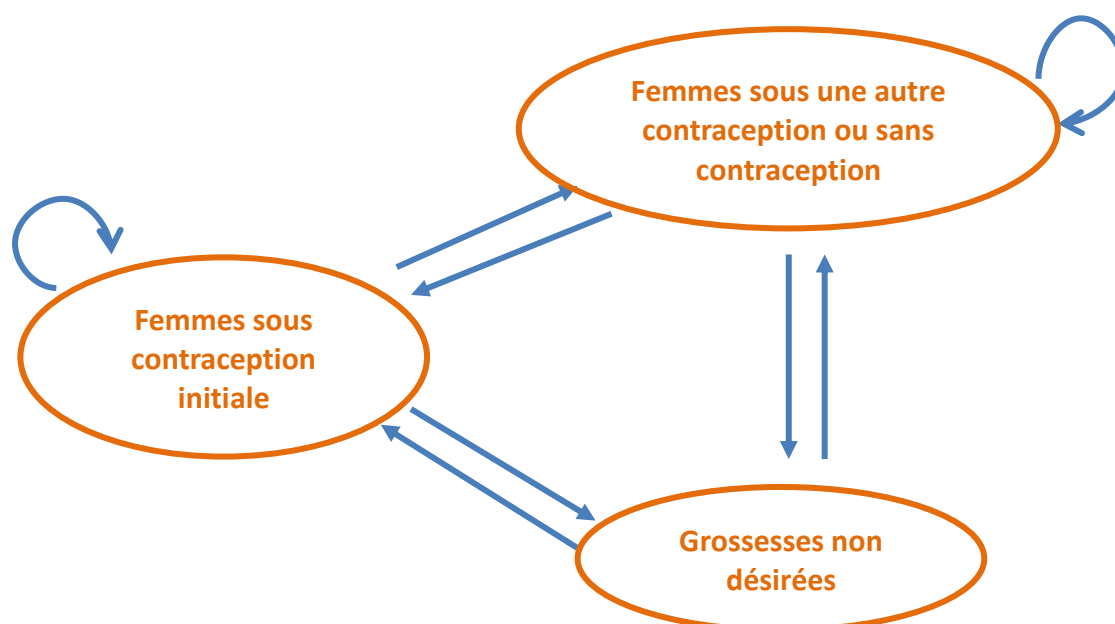
Le modèle permet de simuler le parcours contraceptif de la population française âgée de plus de 15 ans et permet d'estimer pour chaque cycle : le nombre de femmes et le nombre de grossesses non intentionnelles sous chacun des contraceptifs, ainsi que le coût total par stratégie de contraception.

Le modèle a été adapté d'un modèle déjà publié (Mavrazenouli 2006, 2008). Sa structure initiale a été modifiée afin de décrire avec précision le parcours contraceptif des femmes et donc d'intégrer la possibilité de revenir à l'état initial (cf figure 2), les arrêts prématurés ou définitifs et les modifications de contraception constatées en vie réelle et de stratifier sur l'âge qui est un facteur principal influençant le choix et les taux d'échecs des stratégies contraceptives.

Le modèle utilisé permet donc d'attribuer la grossesse non intentionnelle précisément au dernier contraceptif utilisé, ce que ne permettait pas le modèle déjà publié.

La structure du modèle est reprise pour chacune des tranches d'âges 16-24, 25-35 et > 35 ans.

**Figure 1 : Structure du modèle médico-économique proposé**



### Description des états de santé

Le modèle de Markov comporte trois états de santé mutuellement exclusifs :

- Un état «méthode contraceptive initiale» :
- Un état «arrêt de contraception ou autre méthode contraceptive» : Dans cet état de santé, la femme peut :
  - Avoir arrêté toute contraception étudiée
  - Recevoir une autre contraception :
    - COC 1G/2G
    - COC 3G
    - DIU hormonal ou au cuivre
    - Implant
    - CO progestatif
  - Subir une stérilisation

Cet état de santé permet l'arrêt temporaire de contraception pour une durée d'un cycle. Cet arrêt temporaire de contraception correspond à une période pendant laquelle la femme reçoit soit une contraception non étudiée (COG 4G, méthodes naturelles, préservatifs...), soit aucune contraception.

- Un état « grossesse non intentionnelle » : Dans cet état de santé, la femme ne reçoit aucune méthode contraceptive. L'issue de la grossesse pourra être une naissance, un avortement, une fausse couche ou une grossesse extra-utérine.

### Evènements du modèle

Au lancement du modèle, la cohorte est également répartie entre les méthodes contraceptives comparées.

Les évènements du modèle sont déterminés à la fin de chaque cycle.

Toutefois, les dates de survenue des événements n'étant pas renseignées dans le modèle (probabilités de transition se fondent sur des taux annuels). Une hypothèse de répartition au cours du temps a été appliquée, et il est donc supposé que les événements interviennent à mi-cycle (au bout de 6 mois) (correction de demi-cycle).

Ainsi, à chaque milieu de cycle, trois événements peuvent survenir :

Les femmes peuvent :

- Arrêter leur contraceptif ;
- Changer de méthode contraceptive pour une autre ;
- Être enceinte.

### Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle et sur les états de santé

- a) Chaque année, une seule grossesse ou une seule modification ou un seul arrêt de la contraception est autorisé (0,4% des patientes avaient changé plus d'une fois de méthode contraceptive en 2012 selon l'analyse de l'EGB). Il est également possible pour la femme de revenir à la stratégie initiale après un changement de stratégie ou une grossesse.
- b) L'issue de la grossesse n'est pas liée au contraceptif choisi antérieurement. En effet, selon l'industriel, bien que des données suggèrent que les grossesses extra-utérines soient plus fréquentes avec les DIU, le type de contraceptif n'est pas le seul facteur influençant l'issue de la grossesse et l'âge constitue notamment un facteur important qui est pris en compte. A partir des données de l'EGB, une analyse du devenir de la grossesse selon le type de contraception utilisé au moment de la survenue de la grossesse a été réalisée mais les effectifs des grossesses non intentionnelles n'étant pas très élevés pour les contraceptifs les plus efficaces, les résultats bien que présentés n'ont pas été retenus dans le modèle. Très peu de GEU pour les DIU ont par ailleurs été identifiées.
- c) Une grossesse menant à une naissance dure 9 mois (durée de la majorité des grossesses – avis d'experts), celle n'allant pas à leur terme (Grossesse extra-utérine, interruption volontaire de grossesse, fausse-couche) sont supposées durer 3 mois (durée moyenne d'une grossesse n'allant pas à son terme – avis d'experts).
- d) La probabilité d'avoir une grossesse non désirée est diminuée de 25% l'année suivant une grossesse menant à une naissance. Ainsi, est pris en compte, pour une grossesse survenant à mi-cycle, le fait que la femme soit encore enceinte au quart de cycle suivant et ne peut de nouveau être enceinte.
- e) L'efficacité du contraceptif est supposée constante au cours du temps.
- f) Les femmes sans contraception pour un cycle donné vont utiliser un contraceptif au cycle suivant.
- g) Après une grossesse non intentionnelle, toutes les femmes reprennent une contraception. Cette hypothèse correspond à la réalité de la pratique en France où il est constaté qu'après une IVG, une contraception est prescrite dans la quasi-totalité des cas (avis d'experts).
- h) Les femmes qui ont une grossesse non intentionnelle ne pourront avoir une deuxième grossesse non intentionnelle consécutive. Le modèle requiert un passage par un état avec ou sans contraception pour donner lieu à une grossesse.
- i) Les événements indésirables des contraceptifs n'ont pas été intégrés au modèle dans la mesure où, selon les auteurs, ils ne sont pas documentés dans les bases médico-administratives ou trop peu fréquents. Suite à une question de la HAS relative à l'absence de prise en compte des effets indésirables, les auteurs considèrent sur la base d'une analyse des résumés des caractéristiques des produits (Nexplanon®, Mirena®, Jaydess®, Leeloo®, et Desobel®), que les effets indésirables les plus fréquents, notamment l'acné et

la séborrhée, les céphalées, les infections vaginales, les tensions et les douleurs mammaires, la prise de poids, les douleurs abdominales et pelviennes, les leucorrhées et les saignements et règles irrégulières et enfin les troubles de l'humeur et de la libido sont rapportées dans le même ordre de grandeur pour tous les contraceptifs étudiés. Ils considèrent que ces effets indésirables ne sont pas susceptibles de générer des coûts médicaux importants et ne sont pas une source de différenciation entre les différentes contraceptions. D'autres effets sont spécifiques aux DIU (expulsion complète ou partielle) ou à Nexplanon® (réaction au site d'administration) mais ne sont pas non plus susceptibles d'entraîner des coûts supplémentaires significatifs. Enfin, des effets spécifiques plus rares mais qui sont susceptibles d'engendrer des coûts de prise en charge importants auraient pu être considérés. Il s'agit des perforations utérines rapportées dans environ 1 cas pour 1000 pour les DIU, des déplacements de l'implant rapportés dans environ 6 cas pour 10 000 pour Nexplanon®, ou encore des événements thromboemboliques rapportés avec les contraceptifs de troisième génération selon un risque attribuable de 50 cas pour 100 000 personnes-année et de 25 cas pour 100 000 personnes-année pour les œstro-progestatifs de seconde génération. Ainsi, compte tenu de la fréquence et gravité de ces effets indésirables spécifiques, l'industriel considère que leur prise en compte aurait été de nature à défavoriser les DIU et les contraceptifs œstro-progestatifs, notamment de troisième génération. Par ailleurs, l'industriel met en avant le fait que le NICE ait considéré que la prise en compte des effets indésirables n'était pas de nature à modifier significativement l'analyse de l'efficience.

### **La durée des cycles**

La durée des cycles est de un an.

#### **► La population simulée**

Le modèle simule une cohorte de 1000 femmes sous contraceptifs en 2012 et tient compte de la répartition des femmes françaises au sein des 3 tranches d'âges suivantes :

- Les 16-24 ans (soit 22,9%) ;
- Les 25-35 ans (soit 36,3%) ;
- et les plus de 35 ans (soit 40,8%).

Ces tranches d'âge ont été identifiées par les deux experts sollicités par l'industriel comme les plus pertinentes (avis d'experts).

L'âge a en effet été identifié comme le facteur principal influençant le choix et les taux d'échecs des stratégies comparatives.

#### **► L'estimation des probabilités**

Les probabilités de transition à travers les états de santé du modèle ont été estimées séparément au sein des trois classes d'âge pré-définies à partir d'une étude observationnelle décrivant les conditions d'utilisation en pratique courante de Nexplanon® et des autres méthodes contraceptives dans l'ensemble de la population prévalente de femmes sous contraceptifs (quelle que soit l'ancienneté de leur contraception) au cours de l'année 2012 telles que décrites à partir de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie.

L'analyse de l'EGB a ainsi permis de renseigner les taux moyens annuels d'arrêt/changement de contraceptif mais aussi les données d'efficacité en vie réelle des méthodes contraceptives et l'issue des grossesses par classe d'âges.

Ont ainsi été estimés les probabilités :

- **d'arrêt ou de modification de la contraception estimées à partir de l'étude EGB sur les femmes sous contraception en 2012 :**

Les taux d'arrêts de contraception correspondent à la proportion de femmes dans l'EGB sous contraception en 2012 arrêtant leur contraception (1<sup>ère</sup> observée au cours de l'année) quel que soit le motif de l'arrêt et pour lesquelles aucune nouvelle contraception ni grossesse n'est identifiée par la suite.

Pour les contraceptifs oraux, l'arrêt est défini par l'absence de nouvelle délivrance 4 mois après la dernière ou la présence d'un nouveau type de contraception. Pour les DIU et l'implant, l'arrêt est défini par l'absence de renouvellement à la fin de la période d'utilisation (conformément au RCP) ou par la modification du type de contraception utilisé.

Les taux de modifications correspondent à la proportion de femmes sous contraception en 2012 passant d'un type de contraception à un autre.

Ces taux estimés peuvent ainsi être considérés comme un taux d'arrêt moyen annuel, représentatif de l'ensemble des profils de femmes sous contraception sur une année, quelle que soit l'ancienneté de leur méthode contraceptive. Elles sont évaluées par tranche d'âges (cf tableaux).

**Tableau 2. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de moins de 25 ans**

Contraception	CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
Probabilité d'arrêt temporaire de contraception	29,20%	28,80%	30,60%	2,20%	0,00%	2,90%
Probabilité de Changement de contraception	4,10%	8,10%	35,00%	8,30%	6,90%	10,00%
<b>Type de Changement de contraception</b>						
Contraception cible	Contraception d'origine					
CO 1 <sup>ère</sup> / 2 <sup>ème</sup> génération	0,00%	6,80%	20,51%	3,32%	4,31%	6,67%
CO 3 <sup>ème</sup> génération	2,60%	0,00%	4,66%	1,66%	0,86%	1,78%
CO progestative	0,39%	0,32%	0,00%	0,00%	0,86%	0,44%
DIU cuivre	0,34%	0,10%	3,57%	0,00%	0,86%	0,89%
DIU hormonal	0,19%	0,03%	2,45%	2,22%	0,00%	0,22%
Nexplanon®	0,58%	0,84%	3,82%	1,10%	0,00%	0,00%
Stérilisation	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tableau 3. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de 25-35 ans

Contraception	CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
Arrêt de la contraception	30,50%	32,00%	28,50%	0,70%	0,80%	3,90%
Changement de contraception	5,60%	7,60%	32,50%	6,20%	6,90%	5,80%
<b>Type de Changement de contraception</b>						
Contraception cible	<b>Contraception d'origine</b>					
CO 1 <sup>ère</sup> / 2 <sup>ème</sup> génération	0,00%	4,96%	17,94%	2,72%	3,59%	3,75%
CO 3 <sup>ème</sup> génération	2,37%	0,00%	4,75%	1,00%	1,55%	0,79%
CO progestative	0,61%	0,50%	0,00%	0,11%	0,17%	0,34%
DIU cuivre	1,06%	1,06%	4,52%	0,00%	1,27%	0,45%
DIU hormonal	1,05%	0,79%	3,64%	2,16%	0,00%	0,45%
Nexplanon®	0,51%	0,30%	1,66%	0,22%	0,33%	0,00%
Stérilisation	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tableau 4. Probabilités d'arrêts et de modification de contraception chez les femmes de plus de 35 ans

Contraception	CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
Arrêt de la contraception	29,30%	31,30%	29,30%	1,40%	2,90%	7,70%
Changement de contraception	5,00%	7,40%	12,40%	4,50%	2,60%	4,20%
<b>Type de Changement de contraception</b>						
Contraception cible	<b>Contraception d'origine</b>					
CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	0,00%	3,53%	6,42%	1,37%	1,03%	2,23%
CO 3 <sup>ème</sup> génération	1,50%	0,00%	2,36%	0,43%	0,52%	0,26%
CO progestative	0,94%	0,80%	0,00%	0,24%	0,20%	0,53%
DIU cuivre	1,17%	1,39%	1,09%	0,00%	0,68%	0,39%
DIU hormonal	1,22%	1,47%	2,00%	2,30%	0,00%	0,79%
Nexplanon®	0,18%	0,21%	0,55%	0,16%	0,17%	0,00%
Stérilisation	0,60%	0,50%	0,30%	0,30%	0,30%	0,40%

- **de recevoir une contraception après un arrêt temporaire de contraception :**

Les femmes ayant arrêté leur contraception pendant un cycle se voient attribuer au cycle suivant un nouveau contraceptif selon les proportions issues de l'étude EGB. Ces taux ont été calculés à partir des proportions de contraception reçue en 2012 par une population de 9 616 femmes sans contraception sur la période de 2010 à 2011 qui reprenaient une contraception en 2012.

Certaines femmes qui ne reprennent pas une contraception vont débiter une grossesse après cette période sans contraception. Cette proportion a été estimée à environ 10%.

Ainsi, les proportions de contraception reçue après un arrêt temporaire de contraception, en tenant compte de la part des femmes qui vont débiter une grossesse sans contraception, sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5. Contraception reçue après un arrêt temporaire de contraception**

	CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®	Grossesse	TOTAL
<b>15-24 ans</b>	56,4%	23,5%	3,8%	1,5%	0,6%	4,1%	10%	100%
<b>25-35 ans</b>	31,8%	17,6%	10,1%	12,4%	10,5%	7,6%	10%	100%
<b>&gt; 35 ans</b>	19,5%	11,0%	6,2%	18,1%	28,5%	6,8%	10%	100%

- **de recevoir une contraception après une grossesse non intentionnelle :**

Ces taux ont été calculés dans l'EGB à partir des proportions de contraception reçue en 2012 par une population de 7 597 femmes qui reprenaient une contraception après une grossesse.

Après une grossesse non intentionnelle, les femmes ne peuvent avoir une période sans contraception ou une deuxième grossesse non intentionnelle successive (hypothèses simplificatrices du modèle). 100% vont donc avoir un contraceptif.

**Tableau 6. Contraception reçue après une grossesse non intentionnelle**

	CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®	TOTAL
<b>15-24 ans</b>	47,4%	15,8%	20,5%	4,8%	3,8%	7,7%	100%
<b>25-35 ans</b>	39,3%	13,2%	21,7%	11,1%	10,1%	4,6%	100%
<b>&gt; 35 ans</b>	27,5%	11,4%	22,7%	13,9%	19,7%	4,8%	100%

- **Devenir des grossesses :**

En l'absence de disponibilité du PMSI 2013 à l'époque de l'étude, le devenir des grossesses des femmes sous contraceptifs en 2012 ne pouvait être renseigné. Les auteurs ont donc fait le choix de mener une analyse brute du devenir des grossesses non intentionnelles sur une population antérieure de femmes sous contraception en 2011 considérant qu'il n'est pas attendu que le devenir des grossesses survenant sous contraception soit amené à varier d'une année à l'autre.

Tableau 7. Devenir de la grossesse sous contraception en 2011 selon la classe d'âge

Classe d'âge	15-24 ans	25-35 ans	> 35 ans
GEU	1,40%	1,60%	0,50%
Fausse couche	5,10%	5,40%	19,00%
IVG	33,60%	18,00%	24,80%
Naissance	59,90%	75,00%	55,70%

Le taux de grossesses menées à terme est élevé (supérieur à 70 %). Il a été confronté aux données de la littérature (étude FECON) dans laquelle une IVG était réalisée dans seulement 32% des cas de grossesses non intentionnelles.

Toutefois, les auteurs précisent également que près de 50% des fausses couches et des GEU ne donnent pas lieu à une prise en charge médicalisée identifiable dans l'EGB (avis d'expert). D'après la littérature, la part des embryons fécondés ne donnant pas lieu à une naissance vivante est estimée à 50% (Rai et al. Recurrent miscarriage. Lancet 2006). De plus, lors d'un diagnostic de grossesse arrêtée prématurément, l'absence de traitement conduit à une expulsion complète dans 29 à 42% des cas et à des fausses couches incomplètes dans 55 à 86% des cas (Luise C. Ultrasound Obstet Gynecol 2002).

- **Taux de grossesses sous contraceptifs :**

L'efficacité des contraceptifs est mesurée à partir du nombre de grossesses non intentionnelles survenant chez les femmes sous contraception.

Une analyse brute des taux de grossesse survenant sous contraception en 2012 a été réalisée à partir de l'étude menée dans l'EGB tenant compte de l'ensemble des femmes sous la contraception étudiée, quelle que soit leur antériorité sous cette contraception. Selon l'industriel, cette méthodologie permet de prendre en compte les éventuelles variations au cours du temps que l'on observe après l'instauration d'une contraception et donc permet d'estimer une probabilité de transition stable au cours du temps afin de répondre aux besoins du modèle de Markov.

L'algorithme utilisé pour identifier les grossesses dans l'EGB et estimer la date présumée de début de grossesse est celui proposé par la CNAM-TS dans une étude réalisée à partir du SNIIR-AM et du PMSI sur le risque thromboembolique des femmes sous contraceptifs oraux combinés (Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIR-AM et du PMSI. Rapport CNAM-TS du 2-juin 2013). Il est résumé ci-après :

Les grossesses ont été identifiées par :

- la présence d'un séjour hospitalier (PMSI) associé à une fin de grossesse (grossesse avec accouchement, interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine)
- ou par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en ambulatoire (SNIIRAM),
- ou par la date de délivrance de misoprostol (Cytotec®) (SNIIRAM)
- ou par une exonération du ticket modérateur au titre du « 6<sup>ème</sup> mois de grossesse ».

Pour chaque grossesse, une date présumée de début de grossesse a été calculée à partir des informations disponibles sur l'issue de la grossesse (nature de l'issue et sa date). La date de fin de grossesse a été fixée à la date du début d'hospitalisation conduisant à l'événement d'issue de la grossesse.



Ainsi, la date présumée de début de grossesse a été calculée comme suit :

- en cas de naissance d'un ou plusieurs enfants : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation pour accouchement - âge gestationnel à la naissance ;
- en cas d'IVG médicamenteuse sans hospitalisation : date présumée de début de grossesse = date de l'acte (forfaits IVG spécifique dans le SNIIR-AM) – 5 semaines ;
- en cas d'IVG médicamenteuse avec hospitalisation : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 5 semaines ;
- en cas d'IVG instrumentale : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 12 semaines ;
- en cas de fausse couche avec un GHM « grossesse 1<sup>er</sup> trimestre » : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 12 semaines ;
- en cas de fausse couche en ville avec prescription de misoprostol : date présumée de début de grossesse = date de délivrance – 12 semaines.
- En cas d'exonération du ticket modérateur au titre du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse = date de début de l'exonération – 6 mois.

Les taux de grossesses sous contraceptif en 2012 retrouvés étaient de 1,7% à 4,7% selon le type de contraception utilisé pour les 15-24 ans, de 1,3% à 8,3% pour les 25-35 ans et de 0,3% à 1,7% pour les femmes de plus de 35 ans.

Ces résultats très élevés ont été jugés contre-intuitifs par les deux experts sollicités par l'industriel dans le cadre de l'étude, allant à l'encontre des données de la littérature, et n'ont donc pas été retenus dans le modèle.

Les auteurs ont considéré que ces taux élevés résultaient de l'incertitude autour de l'estimation de la date de début de grossesse et de la date de pose de l'implant ou du DIU dans l'EGB.

La surestimation du taux de grossesse constaté pourrait, selon les auteurs, en grande partie s'expliquer par les grossesses survenant moins d'un mois après une première délivrance d'un contraceptif, qui seraient à tort considérées comme des grossesses non intentionnelles sous contraception.

Ainsi, la définition retenue de l'efficacité des contraceptifs dans le modèle s'est fondée sur le taux de grossesse survenant au moins 30 jours après la date d'une première délivrance d'un contraceptif.

Tableau 8 : Les grossesses sous contraception en 2012

Contraception	CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU Hormonal	Nexplanon®
<b>Au moins une grossesse en 2012 sous contraception</b>						
<b>15-24 ans</b>	4,7% [4,3% -5,3%]	3,2% [2,6% -3,9%]	3,8% [2,1% -6,3%]	4,4% [1,9% -8,5%]	1,7% [0,2% -6,1%]	2,4% [1,2% -4,3%]
<b>25-35 ans</b>	8,3% [7,7% -8,9%]	6% [5,2% -6,9%]	2,9% [2,1% -4%]	2,6% [1,9% -3,5%]	1,7% [1,1% -2,4%]	1,3% [0,6% -2,2%]
<b>&gt; 35 ans</b>	1,5% [1,2% -1,9%]	1,3% [0,9% -1,8%]	1,7% [1% -2,7%]	0,7% [0,5% -1%]	0,3% [0,2% -0,5%]	0,7% [0,2% -1,5%]
<b>Au moins une grossesse en 2012 sous contraception survenant au moins 30 jours après l'initiation de la contraception</b>						
<b>15-24 ans</b>	4,3% [3,8% -4,8%]	2,8% [2,3% -3,5%]	3% [1,5% -5,3%]	2,2% [0,6% -5,6%]	1,7% [0,2% -6,1%]	1,3% [0,5% -2,9%]
<b>25-35 ans</b>	7,7% [7,1% -8,2%]	5,7% [4,9% -6,5%]	2,9% [2% -3,9%]	2,4% [1,7% -3,2%]	1,6% [1% -2,2%]	0,8% [0,3% -1,6%]
<b>&gt; 35 ans</b>	1,3% [1% -1,6%]	1,1% [0,7% -1,6%]	1,6% [1% -2,6%]	0,7% [0,4% -1%]	0,3% [0,2% -0,4%]	0,4% [0,1% -1,2%]

- **Taux de grossesses sans contraceptifs :**

Le taux de grossesse survenant sans contraception publié dans la littérature est de 85%. Toutefois, ce taux ne peut être retenu dans le modèle. En effet, les femmes présentes dans l'état « sans contraception » peuvent avoir arrêtées les contraceptions étudiées pour d'autres contraceptions non remboursées et donc non identifiables dans l'EGB. Cet arrêt de contraception peut aussi correspondre à un arrêt de l'activité sexuelle.

Le taux de grossesse sans contraception étudiée, c'est-à-dire sans contraception identifiable dans l'EGB, a donc été estimé en prenant en compte :

- le nombre total de grossesses en France par an ;
- la proportion de grossesses survenant sous-contraception ;
- le nombre de grossesses identifiées dans l'EGB correspondant aux grossesses sous une contraception étudiée.

Au total, le taux de grossesse sans contraception identifiable dans l'EGB a été estimé à 10% par an.

### 3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

#### ► La structure du modèle

##### Type de modèle

Le choix d'un modèle de Markov est adapté à la problématique et aux stratégies préventives évaluées. La structure du modèle présentée dans cette évaluation est simple et cohérente avec le parcours contraceptif des femmes. Ce modèle a été adapté à partir d'un modèle déjà publié et

utilisé par le NICE, il intègre une transition supplémentaire avec possibilité de retour vers l'état « Méthode contraceptive initiale » ce qui est cohérent avec les pratiques contraceptives.

### **Description des états de santé et des évènements**

Les états de santé décrits dans le modèle sont cohérents avec le statut contraceptif des femmes à un instant donné. Les évènements sont également cohérents avec le parcours contraceptif des femmes et les différentes issues des grossesses non désirées.

### **Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé**

Les principales hypothèses simplificatrices du modèle apparaissent clairement justifiées par les auteurs et ont fait l'objet de discussions avec deux gynécologues-obstétriciens sollicités par l'industriel. Elles apparaissent raisonnables, à l'exception du fait que le modèle ne considère pas les évènements indésirables de la contraception en termes de qualité de vie et de coûts.

Or, compte tenu de la diversité des méthodes contraceptives évaluées et de la nature et la fréquence des évènements indésirables qui les distinguent (prise de poids, saignements, acné, évènements thrombo-emboliques veineux, perforation utérine, évènements liés à la pose et au retrait des dispositifs, ...), cette hypothèse constitue une limite importante du modèle étudié.

La justification selon laquelle ces évènements ont une fréquence de survenue rare et que l'EGB ne permet pas de documenter ces évènements est reconnu. Toutefois, s'il apparaît difficile d'estimer précisément les taux d'évènements indésirables observés en vie réelle à partir de l'EGB, d'autres sources de données auraient pu être mobilisées (e.g. méta-analyses, études observationnelles publiées).

L'absence de prise en compte de ces évènements constitue donc une limite forte du modèle. Si les évènements susceptibles d'affecter les différentiels coût-résultat restent rares, la documentation de la fréquence et des conséquences associées à ces évènements pour chacun des contraceptifs était attendue. Ainsi, l'argument présenté par le laboratoire selon lequel la prise en compte de ces évènements pour l'ensemble des méthodes contraceptives constituerait une hypothèse en défaveur des stratégies contraceptives alternatives à Nexplanon® en raison d'une fréquence accrue des évènements rares mais graves avec les contraceptifs oraux (évènements thrombo-emboliques) et les DIU (perforation utérine) ne peut être totalement retenue.

Cependant, une des conséquences possibles des évènements indésirables est indirectement intégrée dans le modèle par le biais des arrêts ou changements de contraceptifs considérant que la survenue d'évènements indésirables constitue le principal motif d'arrêt ou de changement de contraceptifs (en dehors du désir de grossesse).

### **Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles**

La durée des cycles de un an est acceptable. La simulation sur 6 ans est adaptée au parcours contraceptif des femmes et à la durée d'efficacité des stratégies contraceptives testées.

#### **► La population simulée**

La population simulée correspond à l'ensemble des femmes sous contraceptifs remboursables en 2012 en France identifiée à partir de l'EGB. Elle est identique à la population d'analyse.

Outre les limites déjà formulées relatives à la population d'analyse, les critères de sélection de la population simulée dans l'EGB c'est-à-dire des femmes sous contraceptifs remboursables en 2012 présentent également des limites.

Ainsi, il aurait été plus satisfaisant de tenir compte de l'ancienneté des femmes sous contraceptifs, critère susceptible d'impacter les différents évènements du modèle. En effet, les femmes débutant une nouvelle contraception sont plus susceptibles de changer leurs moyens de contraception dans les premiers mois suivant l'instauration si elles n'en sont pas totalement satisfaites. Le choix de considérer une population moyenne de femmes prévalentes à la contraception et de ne pas tenir compte de l'ancienneté de la contraception (en sélectionnant les femmes débutant une contracep-

tion) est susceptible de sous-estimer les taux d'arrêts ou de changement de contraceptifs, notamment pour Nexplanon®.

Par ailleurs, le choix de l'année 2012 s'inscrit dans un contexte de débats autour de la sécurité des contraceptifs : en juin 2012, la CT a qualifié le service médical rendu par les contraceptifs œstro-progestatifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération d'insuffisant, en raison du sur-risque d'évènements thromboemboliques veineux et de l'absence d'avantage en termes de tolérance clinique par rapport aux contraceptifs œstro-progestatifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération ce qui a conduit au déremboursement des pilules de 3<sup>ème</sup> génération à compter du 31 mars 2013.

Depuis ces déremboursements et les débats qui en ont résulté, des évolutions en matière de choix et de pratiques contraceptives des femmes ont été constatées avec notamment une augmentation des femmes se tournant vers les DIU au cuivre, les progestatifs seuls ou Nexplanon® (Moreau et al 2011, ANSM). Une augmentation des parts de marché de 0,5 à 1 point par an est attendue par l'industriel.

Ainsi, si la population simulée dans le modèle correspond à une population de femmes réellement traitée en pratique courante en 2012, elle ne correspond sans doute plus à la population de femmes sous contraceptifs en 2015 compte tenu des récents changements de pratique constatés. Les résultats observés en 2012 ne peuvent donc être transposés à la situation en 2015 or une extension possible de la population rejointe n'a pas été envisagée dans le modèle.

#### ► L'estimation des probabilités

Les probabilités de transition à travers les états de santé du modèle ont été estimées à partir des données de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie. Les limites liées à l'estimation des probabilités de transition tiennent ainsi aux limites de l'EGB, telles qu'elles ont été soulignées par l'industriel.

Si le recours à l'EGB offre l'avantage de tenir compte des conditions d'utilisation et de l'efficacité des contraceptifs en pratique réelle et donc d'être représentatif des pratiques françaises en matière de contraception remboursable en 2012, il expose néanmoins à de nombreuses hypothèses et approximations pour estimer des paramètres clés du modèle.

Ainsi, des hypothèses de début et d'arrêt de la contraception ont été formulées pour les contraceptifs oraux - à partir des dates de délivrance et d'une absence de délivrance pendant 4 mois - et pour l'implant et les DIU - à partir notamment des codes CCAM associés à la pose et au retrait des dispositifs et des consultations gynécologiques ou en médecine générale faisant suite à une délivrance. Or, ces actes qui ne sont pas des actes classants sont très peu codés par les médecins. Ainsi, les taux de retrait prématurés de l'implant retrouvés en 2012 à partir de l'EGB soit 5,0% sont sensiblement inférieurs aux taux d'arrêts prématurés retrouvés dans les études publiées soit 19% après un an et 38% après 2 ans pour l'implant (Mommers et al, 2012), de même pour les DIU 15% après un an (étude Cocoon : Moreau et al, 2009)).

En l'absence d'une codification systématique, des femmes sont considérées comme n'étant pas sous contraceptif de longue durée d'action alors qu'elles le sont ou sont considérées toujours sous contraceptif alors qu'elles ne le sont plus.

Ces approximations sont également susceptibles d'expliquer en partie la surestimation des taux de grossesse rapportée sous l'ensemble des contraceptifs, telle que soulignée par les deux experts sollicités par l'industriel dans le cadre de l'étude et pour laquelle une nouvelle définition des taux de grossesses sous contraceptif s'est avérée nécessaire (taux de grossesse survenant au moins 30 jours après la date d'une première délivrance d'un contraceptif).

### 3.4 Mesure et valorisation des états de santé

#### 3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

##### ► Méthode et données

L'analyse présente le nombre de grossesses non intentionnelles exprimé par personnes-année, c'est-à-dire par année de contraception, pour chacune des stratégies contraceptives. Ce nombre de personnes-années (PA) correspond à la totalité des grossesses non intentionnelles identifiées sous contraception rapportée à la totalité du temps passé sous chacune des stratégies contraceptives au cours de l'horizon temporel et tient compte des évolutions entre chaque cycle et des taux d'arrêt et des taux de changement de stratégie observés pour chacune des stratégies.

Deux matrices sont considérées et prennent en compte les PA des 6 premiers mois d'un cycle de contraception et les PA des 6 mois suivants en cas d'évènements (les arrêts ou changements de contraceptif ou grossesses survenant à mi-cycle c'est-à-dire à 6 mois). Le nombre de personnes-année est calculé comme suit :

- Arrêt ou changement de contraceptif : 0,5 personne-année à mi-cycle ;
- Pas de changement de contraceptif : 1 personne-année en début de cycle et 0 personne-année à mi-cycle ;
- Grossesse non à terme (3 mois) : 0,25 personne-année dans l'état grossesse
- Grossesse à terme (9 mois) : 0,5 personne-année sur le cycle en cours et 0,25 personne-année sur le cycle suivant.

##### ► Résultats

Tableau 9 : Résultats de santé de l'analyse de référence :

Contraceptif	CO 1ère/2e génération	CO 3e génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
Nombre d'années de suivi (PA)*	1068	608	349	1101	1220	859
Nombre de grossesses non intentionnelles (en % par personne-année)	4,10%	3,18%	2,55%	1,43%	0,87%	0,71%

#### 3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

##### ► Méthode et données

La méthode de calcul des résultats du nombre de grossesses non intentionnelles par années de suivi n'est pas suffisamment clairement présentée, malgré la demande de clarifications adressée à l'industriel. Le choix de retenir l'expression de résultats en pourcentage par personnes-année et non des taux annuels moyens (conformément aux probabilités de transition utilisées dans le modèle) apparaît peu justifié et complique l'expression des résultats.

##### ► Résultats

Selon les résultats de santé du modèle, Nexplanon® est la méthode contraceptive qui permet d'éviter le plus de grossesses non intentionnelles, y compris par rapport à des méthodes de longue durée d'action comme les DIU hormonaux et au cuivre. Ceci est cohérent avec les données de la littérature rapportant l'efficacité des méthodes contraceptives en pratique courante et qui aboutissent à la même hiérarchisation des méthodes à savoir : taux de grossesse rapportés sous contra-

ception orale (9% aux Etats-Unis selon Trussel et al 2011, 2,4% en France selon l'étude Cocoon Moreau et al 2007/2009) supérieurs à ceux rapportés avec les DIU au cuivre (0,8% et 1,1% respectivement) et supérieurs à ceux rapportés avec les DIU au lévonorgestrel (0,2% et 1,1% respectivement) et supérieurs à ceux rapportés sous implant (0,05% aux Etats-Unis, non étudiés dans l'étude Cocoon).

Cependant, les taux d'échecs contraceptifs à un an rapportés dans l'étude Cocoon sont inférieurs à ceux simulés dans le modèle à partir des données de l'EGB. Les limites inhérentes à la mobilisation des données exclusivement à partir de l'étude réalisée dans l'EGB (hypothèses de date de début et de fin de contraception, non représentation des femmes sous contraceptifs non remboursables) peuvent expliquer les différences constatées.

Ainsi, il aurait été souhaitable de disposer d'une analyse de sensibilité tenant compte du degré d'incertitude associé à l'estimation de ce paramètre, ou de mener une analyse complémentaire tenant compte des taux d'échecs sous contraceptifs en pratique courante rapportés dans la littérature lors de la première année d'utilisation pour permettre d'estimer l'impact de l'incertitude sur les résultats du modèle.

## 3.5 Mesure et valorisation des coûts

### 3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

#### ► Coûts pris en compte

Une approche par les coûts de production a été choisie. Les coûts de prise en charge des grossesses initialement présentés par l'industriel n'ont finalement pas été pris en compte dans le modèle à la demande de la HAS (cf analyse critique de l'évaluation des coûts). Seuls les coûts médicaux directs liés à la contraception ont été pris en compte.

Ces coûts comprennent :

- les coûts d'acquisition du contraceptif ;
- le coût de la consultation de prescription ;
- la pose et le retrait des DIU et de l'implant lissés sur la période d'utilisation (5 ans pour les DIU et 3 ans pour Nexplanon®) ; le coût du retrait anticipé du dispositif a été pris en compte à chaque changement ou arrêt de contraception. Le coût des examens complémentaires en cas de doute sur la présence du dispositif, ont été considérés comme négligeable, en raison de la faible fréquence de ces événements (0,062%).
- le suivi gynécologique annuel (examen biologiques) qu'il soit réalisé par un gynécologue ou par le médecin traitant.

#### ► Mesure, valorisation et calcul des coûts

##### Mesure des coûts

Les coûts unitaires et les volumes de consommation de soins ont été estimés à partir des données de consommation et de remboursement observés dans la base EGB en 2012. Ces coûts sont ceux présentés au remboursement, ils intègrent donc les restes à charge (patients et complémentaires santé). Il s'agit donc d'une mesure des coûts réels observés dans l'EGB dans la prise en charge de la contraception.

##### Valorisation des coûts

Les coûts ont été valorisés en utilisant les coûts moyens présentés au remboursement de l'assurance maladie. Lorsque plusieurs actes ou contraceptifs sont utilisés, une moyenne pondérée par les taux de recours observés dans l'EGB a été utilisée. Ainsi, le coût de chaque classe de

contraceptif correspond au coût moyen présenté au remboursement et prenant en compte les prix des contraceptifs, le volume délivré et la répartition des différentes spécialités. Suite à l'échange technique, les coûts minimum et maximum des spécialités au sein de chaque classe de contraceptifs ont été présentés (cf. tableau 10).

**Tableau 10 : Coûts moyens pondérés et coûts maximum et minimum des spécialités au sein de chaque classe de contraceptifs**

Type de contraception	Coût moyen pondéré	Coût minimum	Coût maximum
COC de 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	5,20 €	2,10 €	10,50 €
COC de 3 <sup>ème</sup> génération	6,80 €	2,30 €	24,20 €
CO progestative	2,90 €	1,70 €	4,00 €
DIU cuivre	30,70 €	27,30 €	41,50 €
DIU hormonal	125,80 €	125,10 €	170,20 €

### Calcul du coût

Les coûts ont été calculés en prenant le coût unitaire moyen présenté au remboursement, y compris les dépassements d'honoraires s'il y a lieu, et le coût moyen remboursé par l'Assurance Maladie.

#### ► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût sont présentés dans les tableaux suivant :

**Tableau 11 : Les coûts de la contraception chez les femmes sous contraception en 2012**

Contraception	CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
<b>Coût du contraceptif</b>						
Coût d'acquisition	5,22 €	6,77 €	2,94 €	30,68 €	125,83 €	107,84 €
Durée d'utilisation (mois)	3	3	3	60	60	36
<b>Coût annuel</b>	<b>15,66 €</b>	<b>27,09 €</b>	<b>11,75 €</b>	<b>6,14 €</b>	<b>25,17 €</b>	<b>35,95 €</b>
<b>Pose des DIU et de Nexplanon®</b>						
<b>Pose avec code CCAM</b>				<b>56,56%</b>	<b>48,54%</b>	<b>28,0%</b>
				<b>50,17 €</b>	<b>50,19 €</b>	<b>48,05 €</b>
• JKGD001	69,25 €			0,26%	0,30%	1,0%
• JKGD004	7,68 €			0,06%	0%	0%
• JKGE001	74,07 €			0,0%	0%	0%
• JKKD001	49,89 €			10,42%	14,95%	0,43%
• JKLD001	50,20			88,04%	83,49%	10,82%

Contraception		CO 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	CO 3 <sup>ème</sup> génération	CO progestative	DIU cuivre	DIU hormonal	Nexplanon®
	€						
• QZGA002	49,66 €				1,16%	1,20%	78,35%
• QZLA004	31,23 €				0,06%	0,06%	9,74%
<b>Pose en Consultation gynécologie</b>	49,01 €				<b>34,21%</b>	<b>40,98%</b>	<b>49,3%</b>
<b>Pose en Consultation MG</b>	26,23 €				<b>9,23%</b>	<b>10,48%</b>	<b>22,65%</b>
<b>Coût moyen de la pose</b>					<b>47,57 €</b>	<b>47,20 €</b>	<b>43,58 €</b>
<b>Prescription de la contraception</b>							
Gynécologue(*)	49,01 €	89,7%	70,4%	85,3%	26,3%	26,6%	61,1%
MG	26,23 €	10,3%	29,6%	14,7%	73,7%	73,4%	38,9%
<b>Coût de la consultation initiale (prescription)</b>		<b>46,67 €</b>	<b>42,26 €</b>	<b>45,65 €</b>	<b>32,21 €</b>	<b>32,29 €</b>	<b>40,16 €</b>
<b>Examens et suivi</b>							
<b>Coût des examens prescrits par le gynécologue</b>		<b>43,48 €</b>	<b>43,48 €</b>	<b>43,48 €</b>	<b>43,48 €</b>	<b>43,48 €</b>	<b>43,48 €</b>
Nombre moyen de consultations de suivi par an	49,01 €	0,8	1	1,8	1,4	1,2	0,9
<b>Coût moyen du suivi</b>		<b>39,21 €</b>	<b>49,01 €</b>	<b>88,22 €</b>	<b>68,61 €</b>	<b>58,81 €</b>	<b>44,11 €</b>
<b>Retrait des DIU et de Nexplanon®</b>							
Coût de retrait <sup>Δ</sup>					<b>69,25 €</b>	<b>69,25 €</b>	<b>49,66 €</b>
<b>Coût annuel la 1<sup>ère</sup> année</b>		<b>145,02 €</b>	<b>161,84 €</b>	<b>189,10 €</b>	<b>222,56 €</b>	<b>307,61 €</b>	<b>279,16 €</b>
<b>Coût annuel les années suivantes*</b>		<b>145,02 €</b>	<b>161,84 €</b>	<b>189,10 €</b>	<b>112,09 €</b>	<b>102,29 €</b>	<b>87,59 €</b>

<sup>Δ</sup>Pour les DIU et Nexplanon® les codes JKGD001 et QZGA002 sont utilisés respectivement.

\*Le coût de retrait n'intervient pas dans le coût annuel des années suivant la pose d'un DIU ou implant.

### 3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

#### ► Coûts pris en compte

Les coûts de prise en charge des grossesses initialement présentés et utilisés dans le modèle par l'industriel n'ont finalement pas été intégrés dans l'analyse de référence à la demande de la HAS. En effet, l'intégration des coûts des issues de grossesse (naissances, IVG, GEU) dans l'analyse coût-efficacité retenant comme critère d'efficacité les grossesses non intentionnelles évitées, expose à des risques de double-compte puisque les grossesses évitées par le mode de contraception sont comptabilisées à la fois dans le numérateur comme coûts évités et dans le dénominateur



comme grossesse évitée. Cette méthodologie n'est pas conforme à ce qui est communément recommandé dans les études coût-efficacité (Mullins 2006) même si elle est fréquemment retrouvée dans la littérature (6 des 7 études coût-efficacité identifiées dans la revue de la littérature réalisée par l'industriel).

Ainsi, les résultats de l'analyse initialement déposée par le laboratoire dans laquelle toutes les stratégies contraceptives apparaissaient dominées par Nexplanon® n'ont pas été retenus par la HAS. Au cours des échanges avec l'industriel, une analyse de référence excluant ces coûts lui a été demandée. Seuls ces résultats sont intégrés dans le présent avis.

Par ailleurs, les coûts considérés dans l'analyse sont incomplets. L'industriel n'a en effet pas pris en compte les coûts des événements indésirables liés aux contraceptifs et survenant durant la période d'étude, notamment concernant la pose et le retrait des dispositifs (DIU et Implant).

L'argument présenté par le laboratoire selon lequel l'absence de prise en compte de ces événements et de leurs coûts pour l'ensemble des méthodes contraceptives constituerait une hypothèse en défaveur de Nexplanon® en raison d'une fréquence accrue des événements rares mais graves susceptibles d'engendrer des coûts significatifs rapportée avec les contraceptifs oraux (événements thrombo-emboliques) et les DIU (perforation utérine) par rapport à Nexplanon® ne peut être totalement retenu en l'absence de documentation suffisante des coûts de prise en charge associées à ces événements.

### ► **Mesure, la valorisation et le calcul des coûts**

#### **Mesure des coûts**

La mesure des coûts est conforme aux recommandations de la HAS.

#### **Valorisation des coûts**

La valorisation des coûts a été réalisée à partir des données présentées au remboursement dans l'EGB. De ce fait, le prix moyen remboursé de Nexplanon® et des DIU en 2012 apparaissent plus élevés que leur prix de vente unitaire. L'industriel émet l'hypothèse que cette différence peut être probablement liée aux femmes qui sont obligées d'acheter un deuxième dispositif après la perte du premier, ou à celles qui en achètent plusieurs (après avis d'experts). Cette hypothèse n'a pas été étayée par des données de la littérature.

De plus, la valorisation réelle des coûts est estimée à partir des données EGB en 2012. Les coûts observés pouvant fluctuer annuellement (par exemple en fonction d'éventuels problèmes de liquidation des prestations) une étude sur deux autres années aurait été souhaitable pour tester la robustesse de l'analyse fournie.

#### **Calcul du coût**

La valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS.

### ► **Résultats de l'analyse de coût**

Les résultats de l'analyse de coût sont clairement présentés. A l'issue de l'échange technique, les prix minimum et maximum des contraceptifs de chaque classe ont été présentés. Compte tenu des écarts de prix constatés, il aurait été justifié de disposer d'une analyse de sensibilité tenant compte des variations des coûts observés dans les différentes classes de contraceptifs afin de permettre d'estimer l'impact de ces variations sur les résultats du modèle.

Le reste à charge pour les femmes pourrait être différent d'une alternative contraceptive à une autre, en fonction des taux de prise en charge par l'assurance maladie et du nombre de femmes bénéficiant de la CMU complémentaire. Suite à l'échange technique, cet aspect a été discuté par l'industriel. Les implants comme la pilule progestative sont utilisés plus fréquemment par des femmes à faible revenu bénéficiant d'une prise en charge plus importante par l'assurance maladie

(22,5% contre 6,0% pour les DIU hormonaux). Toutefois, l'industriel n'a pas répondu sur les montants effectifs de reste à charge pour les femmes, par type de contraceptifs.

## 3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### 3.6.1 Présentation par l'industriel

#### ► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats de l'analyse de référence sur une population de 1000 femmes également réparties initialement entre les 6 stratégies contraceptives comparées, au prix revendiqué par l'industriel de 85,73 euros € PFHT l'implant, dans une perspective « collective tous financeurs » et sur un horizon temporel de 6 ans, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12 : Résultats de l'analyse de référence

Contraceptif	Nombre d'années de suivi (PA)	Nombre de grossesses non désirées (en %, par PA)	Coûts de la contraception (par PA)	RDCR (en €/GNIE)
CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	1068	4,10%	151,74 €	Dominé
CO 3 <sup>ème</sup> génération	608	3,18%	162,81 €	Dominé
CO progestative	349	2,55%	194,75 €	Dominé
DIU cuivre	1101	1,43%	140,51 €	-
DIU hormonal	1220	0,87%	161,00 €	Dominé
<b>Nexplanon®</b>	859	0,71%	154,76 €	1 961 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre

\*5 205 PA ont été passées sous un contraceptif étudié, 675 sans contraception, 25 sous stérilisation et 95 en grossesse non intentionnelle.

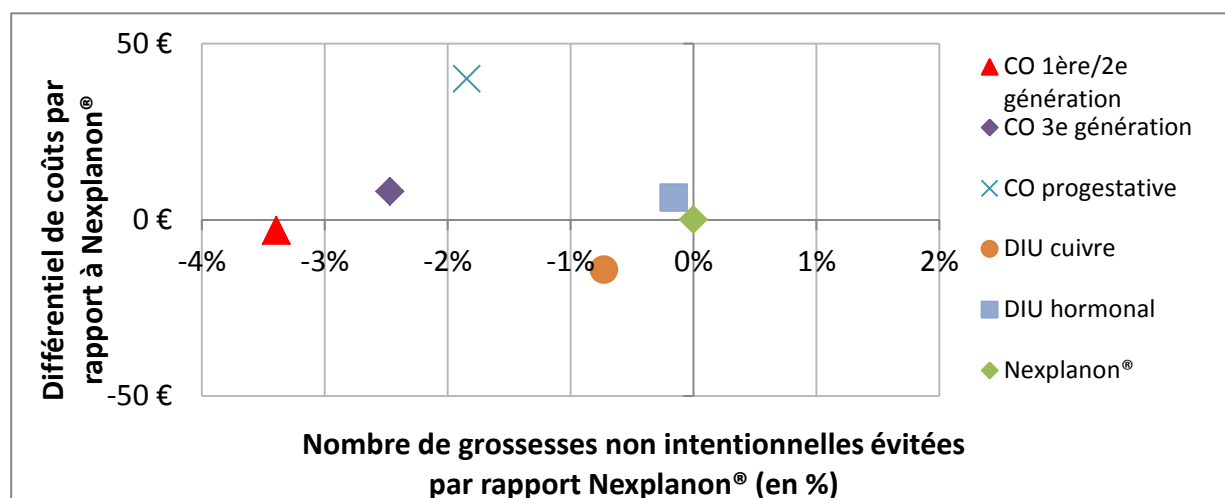
Les stratégies contraceptives sont classées par ordre croissant d'efficacité.

La frontière d'efficience est constituée de Nexplanon® ainsi que des DIU au cuivre qui sont moins coûteux et moins efficaces. Les autres méthodes contraceptives sont dominées. Le RDCR de Nexplanon® par rapport aux DIU au Cuivre est de 1 961 euros par grossesse non intentionnelle évitée.

Ainsi, Nexplanon® permet d'éviter, pour 1000 femmes traitées pendant un an, 7,3 grossesses non intentionnelles supplémentaires par rapport aux DIU au Cuivre, 34 par rapport aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, 1,6 par rapport aux DIU hormonaux, 24,7 par rapport aux COC de 3<sup>ème</sup> génération et 18,5 par rapport aux CO progestatives, pour un surcoût de 14,25 € par PA par rapport aux DIU au Cuivre, de 3,02 € par PA par rapport aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et une économie de 6,25 € par PA par rapport aux DIU hormonaux, de 8,06 € par PA par rapport aux COC de 3<sup>ème</sup> génération et de 40,00 € par PA par rapport aux CO progestatives.

Les différentes stratégies sont positionnées sur le plan coût-efficacité dans la figure 2.

**Figure 2 : Différentiels d'efficacité et de coûts des options de contraception par rapport à Nexplanon® par PA**



(source : rapport technique de l'industriel)

Grille de lecture : pour les CO de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, le nombre de grossesses non intentionnelles évitées par rapport à Nexplanon® est de -3,4% (3,4% de grossesses non intentionnelles en plus par PA pour les CO de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération par rapport à Nexplanon®) pour des coûts inférieurs de 3€.

La frontière d'efficience relie les stratégies non dominées, c'est-à-dire les DIU au cuivre et Nexplanon®.

Les différentiels d'efficacité et de coûts de Nexplanon® par rapport aux DIU sont relativement faibles. Des analyses de sensibilité comparant ces options deux à deux ont donc été réalisées (cf. analyses de sensibilité).

### ► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

#### Analyse de sensibilité déterministe

Des analyses de sensibilité déterministes sur les principales hypothèses et paramètres du modèle ont été réalisées afin de juger de leur impact sur les résultats. Ces analyses ont porté sur les paramètres suivants :

- l'horizon temporel (entre 3 et 9 ans) ;
- le taux d'actualisation (0, 2,5 et 6%) ;
- la répartition des femmes par classes d'âges (augmentation de 25% de la classe d'âge la plus âgée, de la classe d'âge la plus jeune) ;
- le taux de grossesse sans contraception par tranche d'âges (5 et 15%) ;
- la part des naissances dans le devenir des grossesses non désirées par tranches d'âges (diminution de 50% et augmentation de 10% par rapport à l'analyse de référence) ;
- le taux d'arrêt des contraceptifs par tranche d'âges (+/- 5%)
- les taux de grossesse non désirées par tranches d'âges (+/- 10% par rapport aux bornes basses et hautes obtenues selon différentes méthodes d'estimation – incluant les grossesses survenant dans les 30 jours suivant le début d'une contraception, ou n'incluant que les grossesses avec pose de dispositifs identifié par un code CCAM) ;
- coût des examens et du suivi (+/- 25 % par rapport à l'analyse EGB).

Les auteurs présentent des analyses de sensibilité sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation.

a) Horizon temporel

Selon les auteurs, les différentiels de coûts de Nexplanon® par rapport aux DIU au cuivre sont moins importants sur un horizon temporel de 3 ans et sont supérieurs sur un horizon temporel de 9 ans.

Tableau 13 : Résultats sur un horizon temporel de 3 et 9 ans

Contraceptif	3 ans			9 ans		
	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR* (en €/GNIE)	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR* (en €/GNIE)
CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	4,22%	161,67 €	-	3,94%	143,09 €	Dominé
CO 3 <sup>ème</sup> génération	3,38%	170,91 €	Dominé	3,02%	154,92 €	Dominé
CO progestative	2,82%	202,46 €	Dominé	2,39%	187,18 €	Dominé
DIU cuivre	1,56%	162,28 €	22,90 €/GNIE par rapport aux CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	1,33%	126,17 €	-
DIU hormonal	0,98%	194,64 €	Dominé	0,78%	139,71 €	2 458,96 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre
Nexplanon®	0,75%	175,08 €	1 583,29 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre 386,16 €/GNIE par rapport aux CO 1/2 génération	0,67%	143,45 €	2 609,49 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre 3 351,51 €/GNIE par rapport aux DIU hormonaux

\* Résultats HAS

Sur un horizon temporel de 3 ans, la frontière d'efficience est constituée de Nexplanon®, des DIU au cuivre ainsi que des CO de 1<sup>ère</sup>/ 2<sup>ème</sup> génération qui sont les moins coûteux et les moins efficaces. Les autres méthodes contraceptives sont dominées. Le RDCR de Nexplanon® est de 386,16 euros par grossesse non intentionnelle évitée par rapport aux CO 1G et 2G et de 1583,29 euros par grossesse non intentionnelle évitée par rapport aux DIU au cuivre.

Sur un horizon temporel de 9 ans, la frontière d'efficience est constituée de Nexplanon®, des DIU hormonaux ainsi que des DIU au cuivre qui sont les moins coûteux et les moins efficaces. Les autres méthodes contraceptives sont dominées. Le RDCR de Nexplanon® est de 3 351,51 euros par grossesse non intentionnelle évitée par rapport aux DIU hormonaux et de 2 609,29 euros par grossesse non intentionnelle évitée par rapport aux DIU au cuivre.

b) Taux d'actualisation

Selon les auteurs, le différentiel des coûts par rapport à Nexplanon® sont les plus bas lorsque le taux d'actualisation est nul et s'amplifie lorsque le taux augmente.

Tableau 14 : Résultats selon le taux d'actualisation (0, 2,5 et 6%)

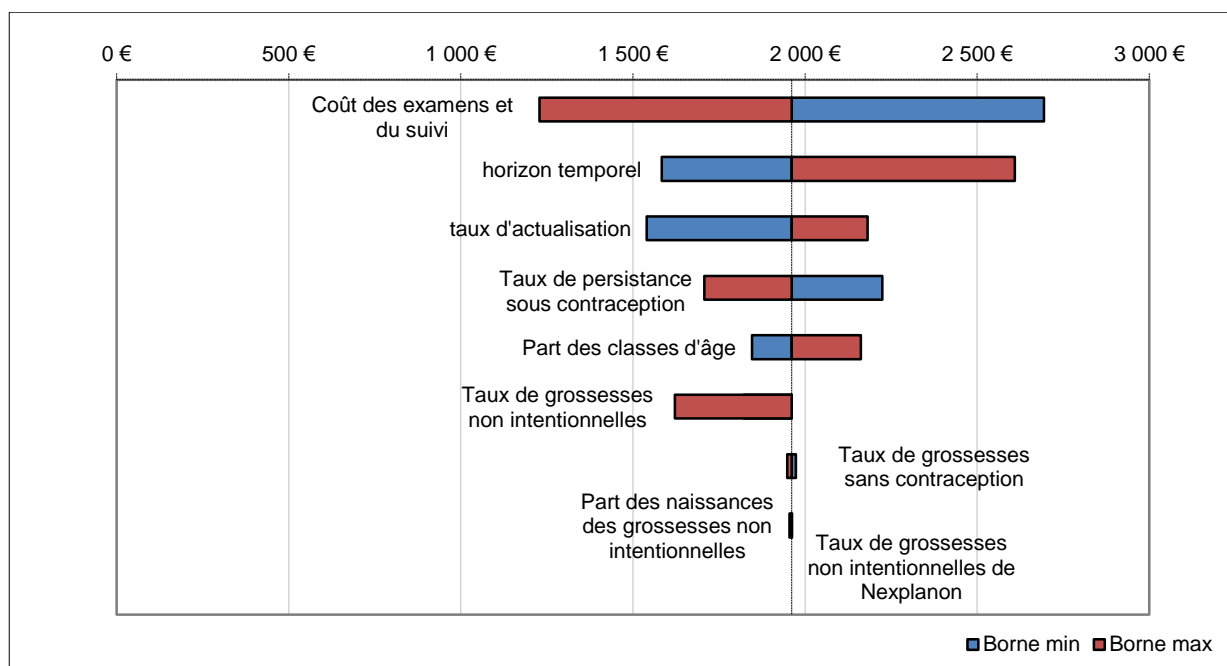
Contraceptif	0%			2,5%			6%		
	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR*	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR*	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR*
<b>CO 1ère/2e génération</b>	4,56%	168,30 €	Dominé	4,27%	157,74 €	Dominé	3,89%	144,11 €	Dominé
<b>CO 3e génération</b>	3,46%	177,80 €	Dominé	3,28%	168,25 €	Dominé	3,04%	155,88 €	Dominé
<b>CO progestative</b>	2,71%	208,49 €	Dominé	2,61%	199,75 €	Dominé	2,48%	188,37 €	Dominé
<b>DIU cuivre</b>	1,59%	154,78 €	-	1,49%	145,67 €	-	1,36%	133,96 €	-
<b>DIU hormonal</b>	0,96%	177,43 €	Dominé	0,90%	166,93 €	Dominé	0,82%	153,50 €	Dominé
<b>Nexplanon®</b>	0,78%	167,28 €	<b>1 540,24 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre</b>	0,73%	159,30 €	<b>1 800,04 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre</b>	0,67%	148,97 €	<b>2 181,99 €/GNIE par rapport aux DIU au cuivre</b>

\* Résultats HAS

La frontière d'efficience est constituée de Nexplanon® et des DIU au cuivre.

L'analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation ne modifie pas le sens des conclusions.

Les auteurs présentent également une analyse de sensibilité comparant Nexplanon® et les DIU (au cuivre et hormonaux) deux à deux.

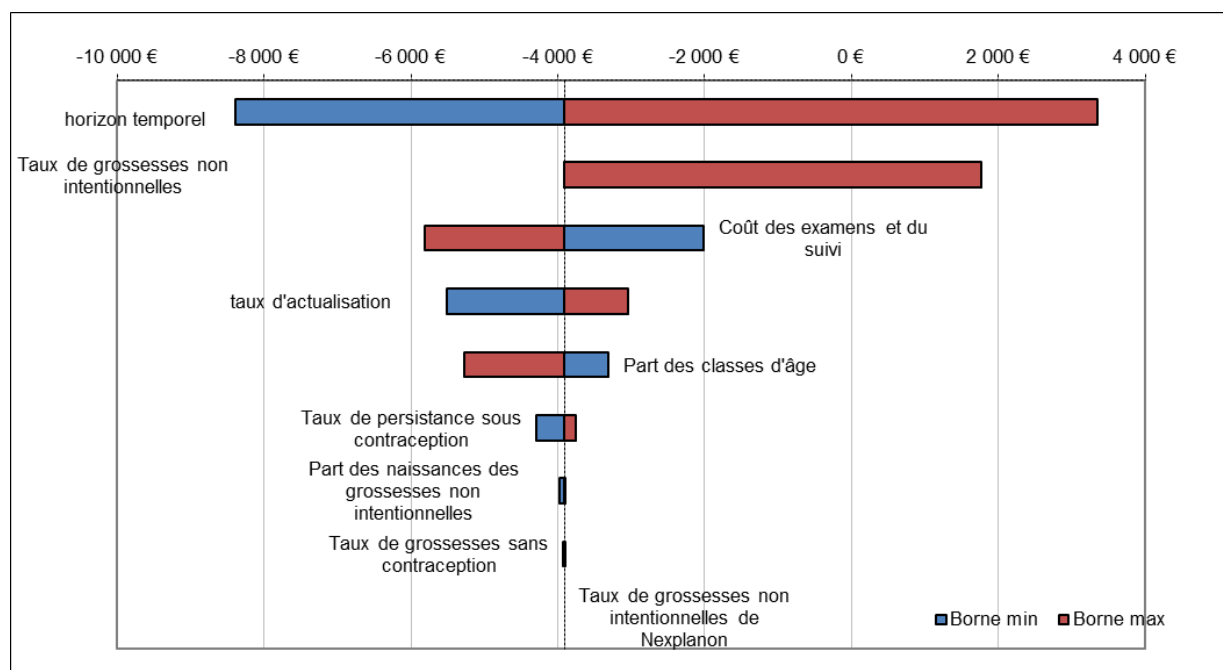
a) Comparaison par rapport au DIU au cuivre**Figure 3 : Diagramme Tornado pour le coût par grossesse non intentionnelle évitée par Nexplanon® vs DIU au cuivre**

(source : rapport technique de l'industriel)

Les paramètres les plus influents sont :

- les coûts des examens et du suivi de la contraception ;
- l'horizon temporel, faisant varier le nombre de renouvellement des DIU ou de Nexplanon® ;

Selon l'industriel, les taux de grossesses non intentionnelles sous Nexplanon® et DIU cuivre ont un impact très limité sur le différentiel d'efficacité entre ces deux stratégies. Les bornes basses des taux de grossesses non intentionnelles choisies pour l'analyse de sensibilité déterministe aboutissent à un différentiel de grossesses non intentionnelles de 0,78% entre Nexplanon® et DIU au cuivre et les bornes hautes à un différentiel de 0,88%. Ces deux pourcentages sont supérieurs au différentiel de l'analyse de référence (0,73%).

b) Comparaison par rapport au DIU hormonal**Figure 4 : Diagramme de Tornado pour le coût par grossesse non intentionnelle évitée par Nexplanon® vs DIU hormonal**

(source : rapport technique de l'industriel)

Les paramètres qui ont le plus d'impact sur le résultat de l'analyse de Nexplanon® par rapport au DIU hormonal sont :

- l'horizon temporel
- le taux de grossesses non intentionnelles (efficacité des contraceptifs)

Selon l'industriel, en prenant les valeurs minimales et maximales des différentes méthodes d'estimation des taux de grossesses non intentionnelles pour les contraceptifs, le RDCR reste négatif, mais les conclusions de l'analyse sont différentes : la borne supérieure (valeurs maximales) des taux de grossesses non intentionnelles aboutissent à un différentiel d'efficacité de -0,35% en faveur du DIU hormonal par rapport à Nexplanon® et à des coûts totaux supplémentaires pour le DIU hormonal de 6,16 €.

L'horizon temporel est l'autre paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU hormonal. Ceci est dû au fait que les femmes qui ont initié leur contraception avec un DIU hormonal et qui l'ont toujours après 6 ans l'ont renouvelé dans la sixième année. A 3 ans d'horizon temporel, ce sont les coûts liés aux contraceptifs de Nexplanon® qui sont optimisés et à 9 ans, ce sont plutôt les coûts de contraceptifs du DIU hormonal qui le sont. Par ailleurs, l'horizon temporel a peu d'influence sur le nombre de grossesses non intentionnelles évitées par Nexplanon®.

### Analyse de sensibilité probabiliste

Des analyses de sensibilité probabilistes ont été menées par la méthode de maximisation du bénéfice monétaire net.

Elles ont été réalisées par simulation de Monte Carlo (1000 simulations) afin d'observer la distribution des coûts et des résultats de chaque option de contraception.

Les bornes inférieures et supérieures pour chaque paramètre sont les mêmes que celles décrites pour les analyses de sensibilité déterministes.

Les lois de distributions utilisées sont présentées ci-après.

**Tableau 15 : Paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité probabiliste**

Paramètres	Loi de distribution
Horizon temporel	Uniforme discrète
Taux d'actualisation	Uniforme
Part des classes d'âge	Bêta
Taux de grossesse sans contraception	Bêta
Part des naissances dans le devenir des grossesses non intentionnelles	Bêta
Taux d'arrêt des contraceptifs	Bêta
Taux de grossesses non intentionnelles (efficacité des contraceptifs)	Bêta
Coûts des examens et de suivi liés à la contraception	Log normale

La probabilité d'être efficace pour des seuils d'acceptabilité compris entre 0 € et 50 000€ est ensuite calculée pour chaque option de contraception à partir des résultats des 1 000 simulations.

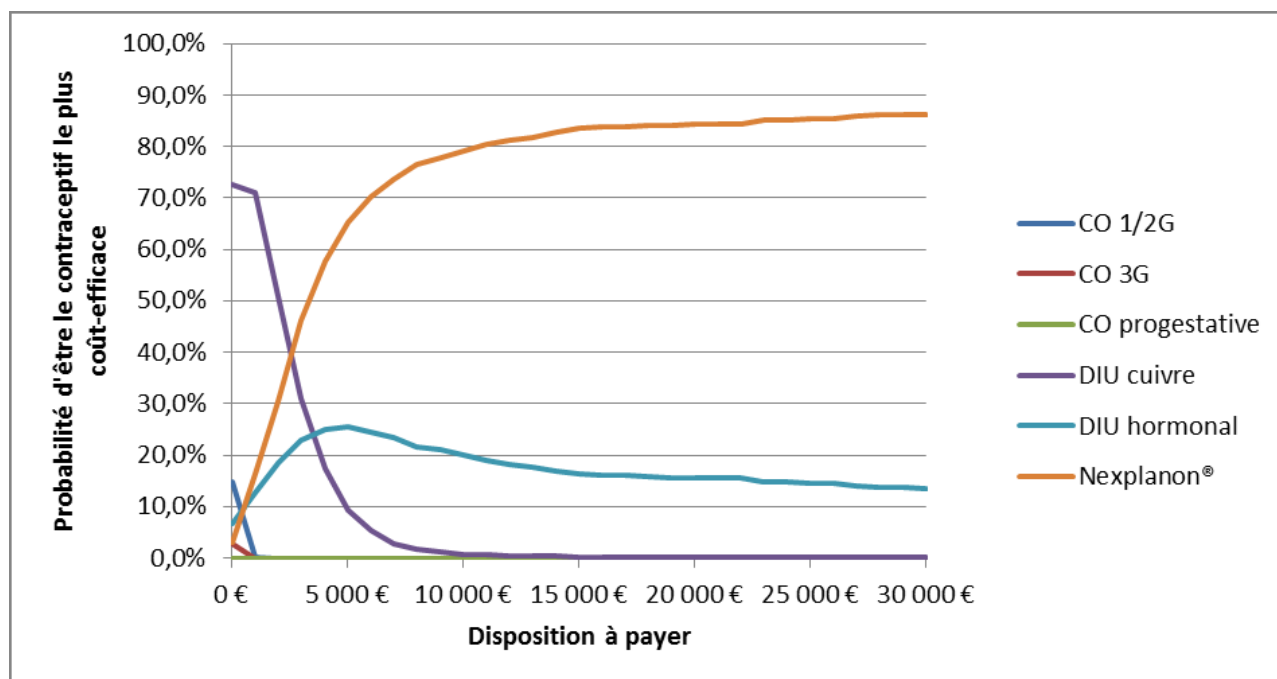
Selon l'industriel, Nexplanon® est l'option de contraception qui a la plus forte probabilité d'être coût-efficace à partir d'un seuil d'environ 2 600€ par grossesse non intentionnelle évitée.

En dessous de ce seuil, le DIU au cuivre est la stratégie ayant la plus forte probabilité d'être coût-efficace. A partir d'un seuil d'acceptabilité de 10 000€ par GNIE, Nexplanon® est la stratégie qui permet la maximisation du bénéfice de santé avec une probabilité de 79%.

Pour un seuil de 30 000€ et 50 000€, la probabilité que Nexplanon® soit la stratégie la plus coût-efficace est supérieure à 86% (cf graphique suivant). Les autres options de contraception ne sont jamais les stratégies de contraception les plus coût-efficaces.



**Figure 5 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité**



(source : rapport technique de l'industriel)

### Analyse des limites et de la validité de l'étude

Le modèle initial a été validé par deux experts français spécialistes en Gynécologie et Obstétrique le Pr Aubert Agostini et le Dr Teddy Linet.

#### ► Analyses complémentaires

Afin d'explorer totalement l'incertitude, plusieurs analyses complémentaires ont été réalisées, en particulier :

- a) une analyse par classes d'âge (15-24 ans ; 25-35 ans ; plus de 35 ans) :

#### Femmes de 15-24 ans

**Tableau 16 : Résultats par classe d'âge - Femmes de 15 à 24 ans**

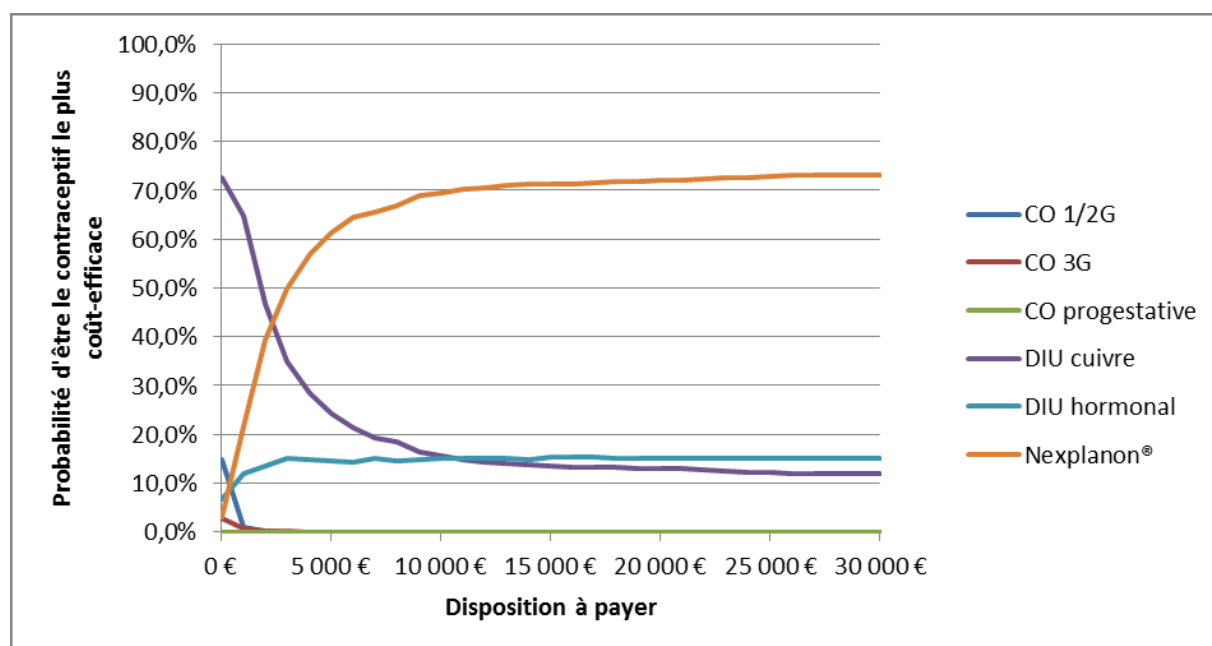
Contraceptif	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (€ / PA)	RDCR (en € /GNIE)
CO 1ère/2e génération	3,66%	150,82 €	Dominé
CO progestative	3,64%	201,38 €	Dominé
CO 3e génération	2,62%	161,36 €	Dominé
DIU cuivre	2,08%	145,45 €	-
DIU hormonal	1,58%	161,32 €	Dominé
Nexplanon®	1,22%	158,26 €	Plus efficace et plus cher que le DIU cuivre 1 486 € /GNIE

Seuls Nexplanon® et les DIU au cuivre sont des stratégies coût-efficaces. Les autres stratégies sont dominées. Le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU cuivre est de 1 486 € /grossesse non intentionnelle évitée.

Nexplanon® est la stratégie ayant la plus forte probabilité d'être coût-efficace à partir d'un seuil d'environ 2 300€ par grossesse non intentionnelle évitée pour les 15-24 ans. En dessous de ce seuil, le DIU au cuivre est la stratégie ayant la plus forte probabilité d'être coût-efficace.

Pour une disposition à payer de 10 000€/ grossesse non intentionnelle évitée, Nexplanon® a une probabilité de 69,4% d'être la stratégie la plus coût-efficace contre 15,6% et 15,0% respectivement pour le DIU au cuivre et le DIU hormonal.

**Figure 6 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les 15-24 ans**



(source : rapport technique de l'industriel)

## Femmes de 25-35 ans

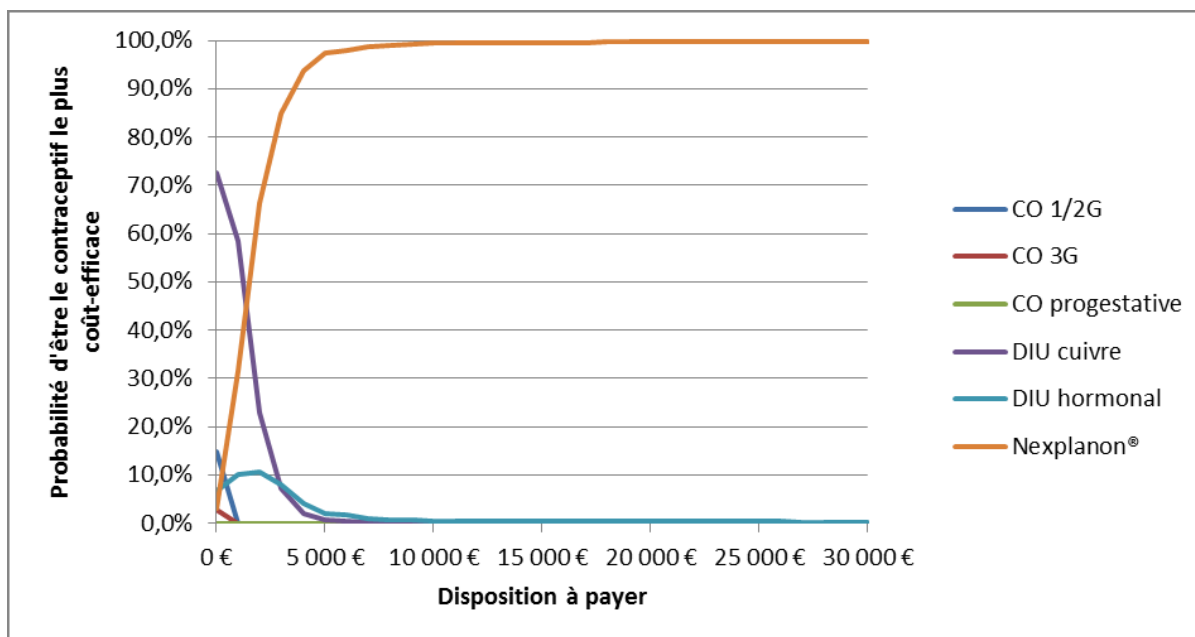
**Tableau 17 : Résultats par classe d'âge – Femmes de 25 à 35 ans**

Contraceptif	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (par PA)	RDCR (en € /GNIE)
CO 1ère/2e génération	6,88%	153,38 €	Dominé
CO 3e génération	5,62%	164,11 €	Dominé
CO progestative	3,18%	197,63 €	Dominé
DIU cuivre	2,12%	141,02 €	-
DIU hormonal	1,42%	163,43 €	Dominé
Nexplanon®	0,74%	152,25 €	Plus efficace et plus cher que le DIU au cuivre <b>809 € /GNIE</b>

Le DIU au cuivre et Nexplanon® forment la frontière d'efficience. Les autres stratégies sont dominées. Le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU au cuivre est de 809€ par grossesse non intentionnelle évitée.

Chez les femmes de 25 à 35 ans, Nexplanon® a la plus forte probabilité d'être coût-efficace à partir d'une disposition à payer de 1 300€ par grossesse non intentionnelle évitée. A partir d'une disposition à payer de 10 000€/ grossesse non intentionnelle évitée, la probabilité que Nexplanon® soit la stratégie la plus coût-efficace est de 99,5%.

**Figure 7 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les 25-35 ans**



(source : rapport technique de l'industriel)

### Femmes de plus de 35 ans

Tableau 18 : Résultats par classe d'âge – Femmes de plus de 35 ans

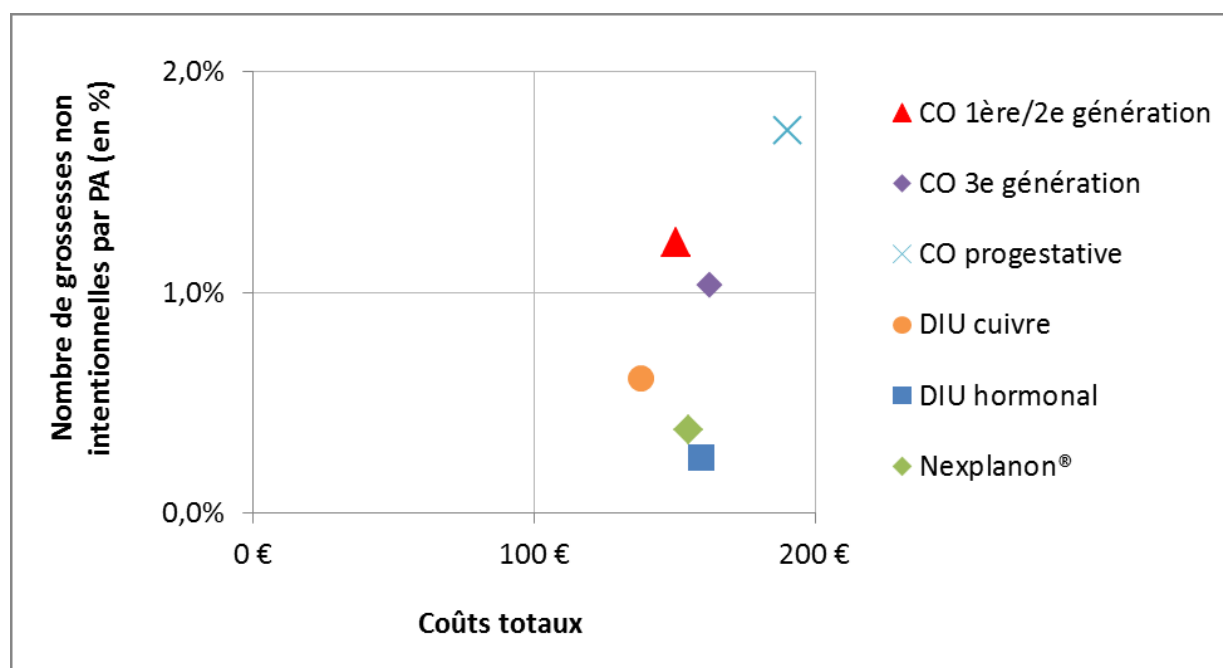
Contraceptif	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR (en € /GNIE)
CO progestative	1,73%	190,42 €	Dominé
CO 1ère/2e génération	1,23%	150,76 €	Dominé
CO 3e génération	1,03%	162,67 €	Dominé
DIU cuivre	0,61%	138,21 €	-
Nexplanon®	0,38%	155,23 €	<b>7 309,04 € /GNIE*</b> Dominé au sens de la dominance généralisée
DIU hormonal	0,25%	159,27 €	Plus efficace et plus cher que le DIU au cuivre et que Nexplanon® <b>3 263,15 € /GNIE par rapport à Nexplanon</b> <b>5 904,94 € /GNIE par rapport aux DIU au cuivre</b>

\* Résultats HAS

Dans la population des femmes de plus de 35 ans, les contraceptifs oraux sont dominés par les DIU cuivre (plus chers et moins efficaces). Par ailleurs, le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU au cuivre étant plus élevé que celui du DIU hormonal alors que ce mode de contraception est moins efficace, Nexplanon® est exclu des stratégies coût-efficaces au titre de la dominance généralisée (cf. guide méthodologique de la HAS).

Seules deux stratégies contraceptives appartiennent donc à la frontière d'efficience : les DIU au cuivre et les DIU hormonaux. Le RDCR des DIU hormonaux par rapport aux DIU au cuivre est de 5 905 €/GNIE.

Figure 8 : Frontière d'efficience comparant les options de contraception par PA pour les femmes de plus de 35 ans

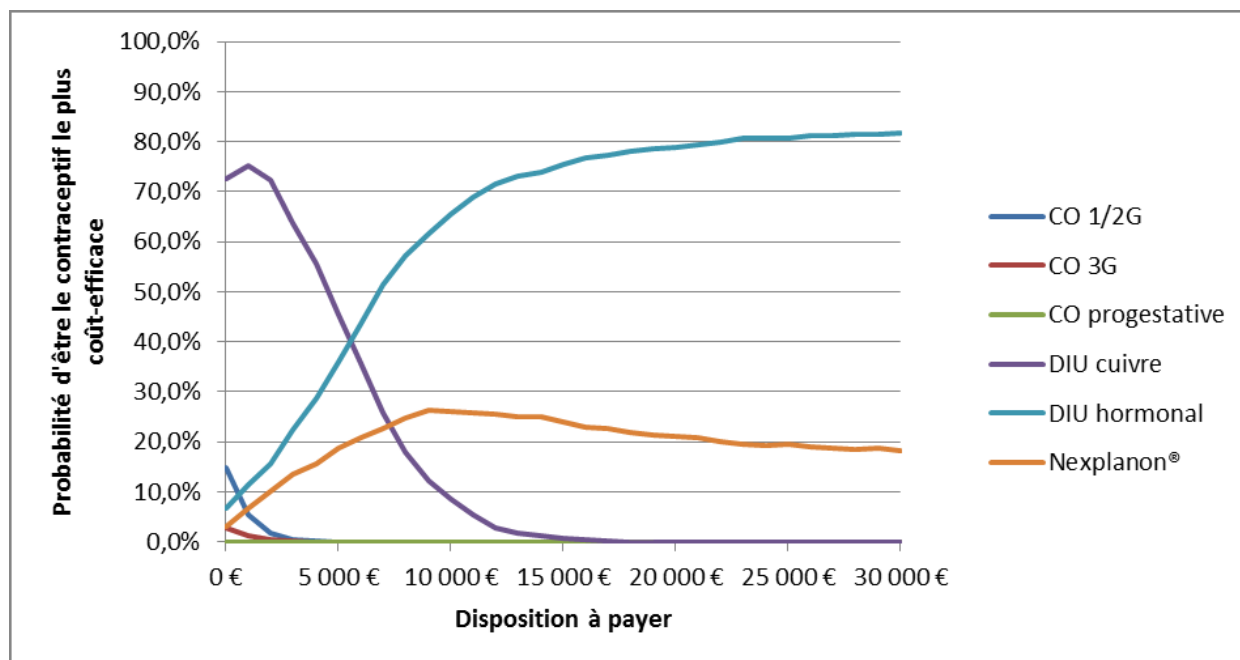


(source : rapport technique de l'industriel)

A partir d'une disposition à payer de 5 500 €, le DIU hormonal est la stratégie ayant la plus forte probabilité d'être coût-efficace pour les femmes de plus de 35 ans. En dessous de ce seuil, le DIU au cuivre est la stratégie qui a la plus forte probabilité d'être coût-efficace.

Nexplanon® n'est jamais la stratégie la plus coût-efficace dans cette classe d'âge.

**Figure 9 : Courbes d'acceptabilités multiples prenant en compte l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de sensibilité chez les plus de 35 ans**



(source : rapport technique de l'industriel)

b) une analyse en coût par IVG évitée :

Compte-tenu de l'incertitude autour du statut contraceptif et de « l'intention » de la grossesse dans l'EGB, cette analyse permet de comptabiliser uniquement les grossesses réellement non désirées.

**Tableau 19 : Résultats en coût par IVG évitée**

Contraceptif	Nombre d'années de suivi (PA)	Nombre d'IVG (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR (en € /IVG évitée)
CO 1ère/2e génération	1075	0,95%	152,10 €	Dominé
CO 3e génération	621	0,71%	162,87 €	Dominé
CO progestative	329	0,62%	196,19 €	Dominé
DIU cuivre	1108	0,33%	140,43 €	-
DIU hormonal	1236	0,20%	161,06 €	Dominé
Nexplanon®	864	0,18%	154,90 €	Plus efficace et plus cher que le DIU au cuivre <b>9 564,34 € /IVG évitée</b>

Dans cette analyse où la proportion d'IVG parmi les grossesses non intentionnelles utilisée est considérée identique pour les différentes options de contraception, le DIU au cuivre et Nexplanon®

forment la frontière d'efficience. Le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU au cuivre est de 9 564 € /IVG évitée. Les autres stratégies sont dominées.

c) une analyse complémentaire en intention de traiter :

Dans cette analyse, les coûts et les grossesses survenues sur les 6 années de simulation du modèle sont attribués à la stratégie contraceptive initiale et non à la stratégie contraceptive en cours (analyse de référence).

Cette analyse permet d'appréhender de façon indirecte les effets indésirables des différents contraceptifs en considérant l'arrêt et le changement de méthode comme une conséquence des manquements de la contraception initiale (insatisfaction, inefficacité, intolérance etc.).

Dans cette analyse, les coûts et les grossesses observés après l'arrêt de la contraception sont également comptabilisés.

En intention de traiter, le DIU hormonal est la stratégie contraceptive la plus efficace. Il permet d'éviter 0,06% de grossesses non intentionnelles par PA par rapport à Nexplanon®. Il reste une option plus coûteuse que Nexplanon®.

Les différences avec les résultats de l'analyse de référence s'expliquent principalement par la différence de persistance sous traitement de Nexplanon® par rapport aux DIU. Dans cette analyse, contrairement à l'analyse de référence, les grossesses sans contraception sont comptabilisées. Le taux d'arrêt de Nexplanon® étant plus élevé que celui des DIU, plus de femmes passent dans le groupe sans contraception pour qui le taux de grossesses non intentionnelles est le plus élevé. Toutes les grossesses sont attribuées à la contraception initiale.

Ce choix méthodologique pour l'analyse en ITT a pour but principal de prendre en compte, de façon indirecte, les effets d'un arrêt de la contraception qui peut être dû à des effets secondaires ou à d'autres motifs d'insatisfaction.

**Tableau 20 : Résultats de l'analyse en intention de traiter (avec les paramètres de l'analyse de référence)**

Contraceptif	Nombre d'années de suivi (PA)*	Nombre de grossesses non intentionnelles (en %, par PA)	Coûts de la contraception (en €, par PA)	RDCR (en € / GNIE)
CO 1 <sup>ère</sup> /2 <sup>ème</sup> génération	976	4,13%	144,79 €	Dominé
CO 3 <sup>ème</sup> génération	978	3,76%	147,77 €	Dominé
CO progestative	980	3,50%	154,68 €	Dominé
DIU cuivre	989	1,85%	143,66 €	-
Nexplanon®	991	1,54%	151,07 €	<b>2 387,93 € /GNIE par rapport au DIU au cuivre</b>
DIU hormonal	991	1,48%	158,29 €	<b>12 554,80 € /GNIE par rapport à Nexplanon® 3977,19 € /GNIE par rapport au DIU au cuivre</b>

*\*Dans le décompte des PA sont pris en compte les PA après modification de contraception et arrêt de la contraception, « sans contraception ». Seules les PA sous grossesse ne sont pas décomptés. Pour cette analyse, 6 ans de suivi et une population de 1 000 femmes sous contraception sont utilisés, soit 1 000/6 femmes sous chaque contraceptif.*

Le DIU au cuivre, le DIU hormonal et Nexplanon® sont les stratégies contraceptives maintenues sur la frontière d'efficience. Le RDCR de Nexplanon® par rapport au DIU au cuivre est de 2 388 € /

grossesse non intentionnelle évitée et le RDCR du DIU hormonal par rapport à Nexplanon® est de 12 555 € / grossesse non intentionnelle évitée.

d) une analyse en niveau de prix pour Nexplanon® :

Plusieurs hypothèses de prix de Nexplanon® ont été testées lors de la modélisation. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

**Tableau 21 : Résultats des analyses selon différents niveaux de prix de Nexplanon® par PA**

Contraceptif		DIU cuivre	CO 1ère/2e génération	DIU hormonal	CO 3e génération	CO progestative
Coûts supplémentaires avec Nexplanon®	Réf*	14,25 €	3,02 €	-6,25 €	-8,06 €	-40,00 €
	+10%	18,47 €	7,24 €	-2,02 €	-3,83 €	35,77 €
	-10%	10,03 €	-1,20 €	-10,47 €	-12,28 €	-44,22 €
	-20%	5,80 €	-5,43 €	-14,69 €	-16,50 €	-48,44 €
RDCR de Nexplanon® vs autre contraceptif**	Ref*	<b>1 961 € / GNIE</b>	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
	+10%	<b>2 542 € / GNIE</b>	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
	-10%	<b>1 380 € / GNIE</b>	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
	-20%	<b>799 € / GNIE</b>	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
Prix d'équilibre		73,80 (-30,7%)	103,42 (-2,84%)	127,86 (+20,1%)	132,64 (+24,6%)	216,89 (+104%)

\*Analyse de référence

\*\* Résultats HAS

Le prix d'équilibre de Nexplanon®, c'est-à-dire le prix qui permet l'obtention d'un RDCR nul par rapport aux autres stratégies de contraception, est également présenté dans le tableau. Le prix d'équilibre de Nexplanon® dans l'analyse de référence est de 73,80 € par rapport au DIU au cuivre, soit une réduction de -30,7% par rapport à son prix actuel et de 127,86 € par rapport au DIU hormonal, soit une augmentation de 20,1%.

e) Une analyse de l'impact en santé publique :

Afin de rendre compte de l'impact de santé publique potentiel de Nexplanon®, une modélisation du nombre de grossesses non intentionnelles évitées par Nexplanon® par rapport aux autres méthodes contraceptives a été réalisée.

Les résultats par Personne-Année (PA) de l'analyse de référence sont extrapolés à 200 000 PA, correspondant approximativement à la population estimée traitée par Nexplanon® en 2012 dans la base de données EGB puis extrapolée à la population française.

Dans cette analyse, une approche particulière est utilisée :

- Les résultats sont présentés d'une part en termes de grossesses non intentionnelles et d'autre part, en termes d'IVG pour chaque méthode contraceptive. Les résultats en termes de coûts ne sont pas présentés.
- Ces résultats ne sont pas actualisés. Ils rendent compte du nombre brut d'événements prédits par le modèle.

Le traitement par Nexplanon® de 200 000 femmes en France permet d'éviter :

- 368 grossesses non intentionnelles supplémentaires par rapport au DIU hormonal dont 86 IVG ;

- 1 623 grossesses non intentionnelles supplémentaires par rapport au DIU au cuivre dont 381 IVG ;
- 5 374 grossesses non intentionnelles supplémentaires dont 1 263 IVG par rapport au COC de 3eme génération ;
- et 7 569 dont 1 779 IVG par rapport au COC de 1ere ou 2eme génération.

**Tableau 22 : Impact de santé publique de Nexplanon® pour une population de 200 000 femmes**

Contraceptif	Nombre de Personnes-Années (PA)	Nombre de grossesses non intentionnelles (par PA)	Nombre d'IVG* (par PA)	Différentiel de Nexplanon® vs autre contraceptif	
				Nombre de grossesses non intentionnelles évitées par Nexplanon® par PA	Nombre d'IVG évitées par Nexplanon® par PA
Nexplanon®	200 000	1 552	365		
DIU hormonal	200 000	1 919	451	368	86
DIU cuivre	200 000	3 175	746	1 623	381
CO progestative	200 000	5 416	1273	3 864	908
CO 3e génération	200 000	6 925	1627	5 374	1263
CO 1ère/2e génération	200 000	9 120	2143	7 569	1779

#### ► Validité interne

**La validité interne du modèle** a été testée. Pour cela, une vérification rigoureuse de la structure du modèle, des formules mathématiques, des calculs et des paramètres a été réalisée, en partenariat avec les deux experts sollicités par l'industriel. Les résultats des analyses de sensibilité déterministes testant des valeurs extrêmes ont permis de valider la cohérence du modèle en s'assurant que le RDCR varie dans le sens attendu.

#### ► Validité externe

**La validation externe** du nombre d'IVG prédits par le modèle a été réalisée par comparaison avec le nombre d'IVG liées à des grossesses sous contraception survenant en France chaque année.

Dans le modèle, le nombre de grossesses non intentionnelles liées à l'échec d'un contraceptif remboursé est de 175 024 par an pour l'ensemble de la population de femmes sous contraceptifs remboursés en France (après extrapolation). Selon l'EGB, 23,5% de ces grossesses aboutissent à une IVG, soit 41 130 par an.

En France, d'après les dernières données publiées par la DREES, le nombre total d'interruptions volontaires de grossesses s'élève en France à environ 220 000 en 2012. Ce chiffre est stable depuis plusieurs années. Par ailleurs, les études sur les IVG indiquent que deux IVG sur trois concerneraient des femmes sous contraception (Vilain A. Revue des affaires sociales. 2011) dont la moitié sous contraception médicale, soit environ 73 333 IVG. De plus le marché des contraceptifs non remboursés représente 13,3% du marché total des contraceptifs médicaux (données Xponent panel Pharmacies). La part des IVG relative à l'utilisation des contraceptifs médicaux remboursés par l'Assurance Maladie peut donc être estimée à environ 63 580 par an.



### 3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

#### ► Résultats de l'étude médico-économique

La présentation des résultats de l'étude médico-économique aurait gagné en lisibilité si les courbes d'acceptabilité et la frontière d'efficience étaient présentées en termes de grossesses non intentionnelles évitées.

#### ► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

##### **Analyse de sensibilité déterministe**

Les bornes retenues pour chacun des paramètres dans l'analyse de sensibilité déterministe ne sont pas justifiées par les auteurs et ne permettent pas d'estimer les conséquences sur les résultats des incertitudes fortes existant sur les valeurs de certains paramètres.

L'industriel n'a pas tenu compte des intervalles de confiance des estimations des paramètres réalisées dans l'EGB en justifiant le fait que les taux estimés sont très proches de la valeur zéro, entraînant une distorsion de la distribution autour de la moyenne. De nombreux paramètres ne respectant pas la loi normale, l'industriel a exclu l'utilisation des intervalles de confiance des paramètres pour les analyses de sensibilité et a appliqué des variations arbitraires autour de la moyenne, toujours peu justifiées, selon une loi beta. Certaines de ces estimations comme le taux de grossesse sous contraceptif suscitant des interrogations par rapport aux données de la littérature, une analyse complémentaire sur la base des estimations retrouvées dans la littérature pour ce paramètre aurait été justifiée.

De même, il aurait été justifié de disposer d'une analyse de sensibilité sur les prix des stratégies contraceptives alternatives à Nexplanon® tenant compte de la fourchette haute et basse observée des coûts des spécialités dans les différentes classes de contraceptifs afin de permettre d'apprécier l'impact de ces variations sur les résultats du modèle.

##### **Analyse de sensibilité probabiliste**

La réalisation de 1000 simulations pour refléter l'ensemble de l'incertitude des paramètres du modèle aurait mérité d'être justifiée. Suite à l'échange technique, l'industriel a précisé la variabilité constatée autour des RDCR calculés en analyse de sensibilité probabiliste qui reste élevée.

Par ailleurs, les paramètres tels que l'horizon temporel et l'actualisation, qui ne sont pas sensibles à la fluctuation d'échantillonnage mais relèvent de choix méthodologiques fixés initialement, ne doivent donc pas être intégrés à l'analyse de sensibilité probabiliste.

##### **Analyse des limites et de la validité de l'étude**

Seuls deux experts spécialistes en Gynécologie et Obstétrique ont assisté MSD dans les choix méthodologiques concernant la structure et les données alimentant le modèle. Aucun expert en économie de la santé extérieur au laboratoire et au prestataire n'a été impliqué.

Les éléments de validité externe du modèle présenté mettent en exergue une sous-estimation de l'ordre de 35% des IVG chez les femmes sous contraceptifs médicamenteux remboursables. Bien que l'industriel considère ces éléments comme de même ordre de grandeur, l'utilisation de l'EGB et des limites inhérentes aux hypothèses formulées sur les dates de début et de fin de contraception conduit à une surestimation des grossesses non intentionnelles et une sous-estimation des IVG pratiquées par rapport aux données en vie réelle disponibles, notamment en France.

Si une revue de la littérature des autres études coût-efficacité a bien été menée par l'industriel, celui-ci discute peu les résultats obtenus dans cette étude par rapport aux résultats des autres études déjà publiées, notamment au regard des résultats plus favorables présentés pour Nexplanon® dans cette étude. Toutefois, toutes les études publiées disponibles comparant différentes stratégies concluent à la dominance des contraceptifs de longue durée d'action sur les contracep-

tifs combinés oraux ou l'utilisation du préservatif. Les comparaisons entre les DIU (tous types) et l'implant conduisent à des résultats parfois différents notamment en raison du coût de l'implant beaucoup plus élevé à l'étranger (États-Unis, Royaume-Uni) qu'en France.

### **Analyses complémentaires**

Les analyses complémentaires par tranche d'âges apparaissent particulièrement pertinentes, compte tenu des différences observées par tranche d'âges au niveau des comportements contraceptifs et des issues de grossesses non intentionnelles.

Pour les femmes de plus de 35 ans, Nexplanon® apparaît sur la frontière d'efficience avec les DIU au cuivre mais aussi avec les DIU hormonaux. Une analyse de sensibilité sur le prix de Nexplanon® (baisse de prix) permettant de rendre Nexplanon® dominant aurait été souhaitable.

L'analyse complémentaire présentant le résultat par IVG évitée apparaît également particulièrement pertinente, compte tenu :

- de l'incertitude sur la prise effective du contraceptif oral par les femmes durant la période d'observation (la délivrance du contraceptif ne signifie pas que la femme l'a effectivement pris durant la période d'observation),
- du fait qu'il est discutable en termes éthiques d'interpréter une grossesse non intentionnelle poursuivie comme un évènement indésirable et de l'incertitude associée aux motivations sous-jacentes à la poursuite d'une grossesse alors que la femme était sous contraceptif (pas d'enquête auprès des femmes sur les raisons ayant motivé leur attitude en relation avec la contraception).

Quand les résultats sont présentés par IVG évitée, Nexplanon® apparaît sur la frontière d'efficience avec les DIU au cuivre. Une analyse de sensibilité sur le prix de Nexplanon® (baisse de prix) permettant de rendre Nexplanon® dominant aurait été souhaitable.

## 4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Population d'analyse correspondant à la population d'AMM, plus large que la population indiquée au remboursement	-		
Non prise en compte des stratégies alternatives non remboursées	-		
<b>Modélisation</b>			
Non implémentation des évènements indésirables dans le modèle, y compris à long terme	-		
Probabilités de transition : sous-estimation des probabilités associées aux taux d'arrêts ou de modification de contraceptifs (Absence de prise en compte de l'ancienneté de la contraception, codification non systématique des retraits pour les contraceptifs de longue durée d'action)	-		
Validité externe du modèle : sous-estimation de 35% des IVG simulés par rapport à ceux constatés en France	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé et des coûts</b>			
Analyse des données de coût de l'EGB sur une seule année (2012)	-		
<b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>			
Analyses de sensibilité : Taux d'actualisation et horizon temporel non exclus de l'AS probabiliste	-		
Analyses de sensibilité : Bornes retenues fixées arbitrairement, non justifiée et insuffisamment larges	-		
Absence d'analyse de sensibilité déterministe sur les prix des stratégies contraceptives alternatives à Nexplanon®	-		

## 5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité.

Les autres questions sont des questions de précision.

### Rapport de présentation et questions générales

- 1) Comment justifiez-vous l'écart entre le montant annuel remboursé constaté au moment de la demande de 12,9 millions d'€ TTC et une dépense annuelle moyenne annuelle constatée de 22,4 millions d'euros ?
- 2) A combien estimez-vous la population cible des femmes concernées par cette indication (avec la part estimée des femmes non observantes à la contraception orale, et celles avec une contre-indication ou intolérantes aux contraceptifs œstro-progestatifs ou aux DIU)?
- 3) Comment expliquez-vous la faible diffusion de NEXPLANON® dans la population générale des femmes (différentiel entre population cible et population rejointe) ? Des études d'acceptabilité ont-elles été réalisées ? Est-ce lié aux restrictions d'indication ?
- 4) Compte tenu des changements de pratiques contraceptives observés depuis 2013 en France, quelle extension de la population cible envisagez-vous à 5 ans ?

### Choix structurants

#### Analyse économique et choix du critère de résultat

- 5) **Le critère de résultat principal retenu est le taux de grossesses non intentionnelles sous contraceptif (étude coût/ efficacité). Toutefois, le coût des grossesses poursuivies à terme et interrompues est intégré dans cette analyse et constitue un choix non conservateur. Expliquez le rationnel et la cohérence de ce choix méthodologique, notamment au regard de la publication de Varney et Guest (Pharmacoeconomics 2004) ?**
- 6) **La revue de la littérature a été restreinte aux analyses coût-efficacité. Justifiez ce choix. Existe-t-il des analyses coût-utilité publiées incluant les implants contraceptifs ? Si oui, une présentation de ces études et de leurs résultats est attendue.**
- 7) **La place de NEXPLANON® dans la stratégie contraceptive est limitée à la seconde intention. Hors contrainte inhérente à l'EGB, comment justifiez-vous que la population de l'analyse médico-économique soit constituée de l'ensemble des femmes sous contraceptifs ?**
- 8) Quelle est la proportion estimée de femmes sous contraceptifs non remboursables ? Des données sur l'efficacité combinée en cas d'associations de méthodes contraceptives en particulier avec les méthodes barrières (préservatif masculin) sont-elles disponibles ?

### Choix de la stratégie comparateur

- 9) **Nexplanon® s'étant vu reconnaître une ASMR III dans la stratégie contraceptive limitée à la seconde intention (objet de la présente évaluation à la HAS), une justification est attendue sur la non restriction de l'analyse de l'efficience aux seules alternatives contraceptives pertinentes également placées en seconde intention (dans le dossier de renouvellement soumis à la CT seuls les DIU sont présentés comme des alternatives pertinentes).**

- 10) Une justification est attendue sur l'absence de prise en compte de comparateurs pourtant remboursables, et en particulier la contraception progestative injectable de moyenne durée d'action depo-provera.**

### Modélisation

#### Structure du modèle.

- 11) Pourriez-vous présenter plus clairement les limites du modèle initial publié (Mavrazenouli 2006, 2008) et les adaptations réalisées par vos soins à partir de celui-ci ?

#### Hypothèses du modèle

- 12) Les événements du modèle (arrêt contraceptif, changement de contraceptif ou début de grossesse) sont-ils simulés à chaque fin de cycle comme spécifié page 37 ou à demi-cycle (6 mois) comme spécifié dans l'hypothèse simplificatrice 2 page 38 ? Si un début de grossesse intervient à demi-cycle, la survenue d'une grossesse impacte le quart de cycle suivant. Comment sont alors appliqués les coûts de la grossesse ?
- 13) Le modèle ne considère pas les effets indésirables de la contraception (en termes de coûts). Or, compte tenu de la nature différente des méthodes contraceptives évaluées et de la nature et la fréquence des événements indésirables qui les distinguent, ce point nécessite une justification.** A ce titre, une documentation des événements indésirables (prise de poids, saignements, acné, événements thrombo-emboliques veineux, perforation utérine, événements liés à la pose et au retrait des dispositifs ...) de chaque moyen contraceptif étudié est attendue. Si dans l'échantillon généraliste des bénéficiaires, il apparaît difficile d'estimer précisément les taux d'événements indésirables observés en vie réelle, d'autres sources de données que l'EGB auraient pu être mobilisées (e.g. méta-analyses, études observationnelles publiées).

#### Estimation des probabilités

D'une manière générale, le rapport et la référence à l'étude EGB ne suffisent pas à éclairer les probabilités de transition appliquées pour chacun des cycles dans le modèle. Des clarifications sont donc attendues (cf. questions infra).

- 14) Comment les taux de persistance sous contraception sont-ils intégrés dans le modèle ?** Comment et sur quelle période sont calculés les taux de persistance sous contraception dans l'étude EGB ? Comment et sur quelle période sont calculés les taux d'arrêts dans l'étude EGB ?
- 15) Précisez la définition retenue pour déterminer l'arrêt de la contraception dans l'étude EGB.** Dans la mesure où les probabilités d'arrêts et de modifications de la contraception issues de l'EGB sont très inférieures à celles publiées pour le NEXPLANON® et le DIU (quelles que soient les catégories d'âge), une justification de retenir ces données dans l'analyse de référence est attendue. L'incertitude entachant ces paramètres doit être estimée et d'autres sources de données (Cocoon, Trussel, Mommers) doivent être testées en analyse de sensibilité.
- 16) Le devenir des grossesses par classes d'âge a été analysé à partir des données des grossesses de 2011 en raison de la non disponibilité des données du PMSI de 2013.** Le devenir des grossesses de la population étudiée des femmes sous contraceptifs en 2012 n'étant dès lors pas connu. Ce critère étant un facteur clé quelle est la justification de retenir l'année 2012 comme période d'analyse de l'EGB.

- 17) Précisez à partir de quelle source est-il estimé que 50% des fausses couches et des GEU ne donnent pas lieu à une prise en charge médicalisée dans l'EGB.

### Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

#### Résultats de santé

- 18) **Explicitez le calcul des taux de grossesses non intentionnelles évitées et des IVG évitées en patients-années.**
- 19) **Pourquoi une analyse brute des taux de grossesse sous contraceptif en 2011 a-t-elle été privilégiée (données agrégées) et non une analyse longitudinale à un an des femmes débutant un contraceptif (données individuelles)?**
- 20) **La méthode d'identification des grossesses sous contraceptif dans l'EGB doit être clairement présentée et justifiée. Comment expliquez-vous les taux élevés de grossesse sous contraceptifs retrouvés à partir de l'EGB par rapport aux taux d'échec des contraceptifs issus de la littérature (Trussel 2011, Moreau 2007, 2009) ? Les effectifs retrouvés par tranche d'âge et par type de dispositif pouvant être faibles, pouvez-vous déterminer la précision de chaque estimation ?**

#### Coûts

- 21) La valorisation réelle des coûts est estimée en 2012 à partir des données de l'assurance maladie. La valorisation à partir d'une seule année est-elle suffisante sachant que des fortes fluctuations annuelles peuvent être constatées sur les coûts ?
- 22) **Quels sont les taux d'examens complémentaires nécessaires avec le nouveau dispositif Nexplanon® en cas de doute sur sa présence lors de la pose ou en cas de retrait (radiographie, tomodensitométrie, échographie, IRM) ? Pourquoi ces coûts directement liés au dispositif n'ont-ils pas été intégrés dans l'analyse ? une justification est attendue.**
- 23) **Quel est le coût du retrait anticipé du dispositif ? Ce retrait anticipé a-t-il été intégré comme un changement d'état dans le modèle ? Quels sont les taux de retrait appliqués dans le modèle des dispositifs –NEXPLANON® et DIU- pour le cycle 1, 2, 3 ?**
- 24) **Pouvez-vous préciser comment ont été valorisés les coûts relatifs à l'hospitalisation seule ? Quelle est la cohérence des chiffres retrouvés dans l'EGB avec le tarif des groupes homogènes de séjours ?**
- 25) **Comment avez-vous intégré les coûts de changements de contraception de transition d'une contraception à une autre ?**
- 26) Précisez sur quelles données/hypothèses se fonde le choix de retenir deux consultations gynécologiques pour calculer le coût des IVG, des fausses couches et des grossesses extra-utérines ?
- 27) Pourquoi les examens biologiques prescrits par le généraliste ne sont-ils pas considérés (cf. tableau 18) sachant que les généralistes assurent ce suivi biologique ?
- 28) **Le choix de ne pas distinguer les différentes spécialités parmi les classes de méthodes contraceptives devra être justifié, dans la mesure où celles-ci sont, d'une part, identifiables sous nom de marque dans la base de l'assurance maladie et d'autre part disposent de tarifs remboursables différents susceptibles de modifier le rapport coût-résultat (exemples pour les DIU hormonaux : MIRENA Prix public TTC au 1<sup>er</sup> janvier 2015 111,13 € et JAYDESS 100,39 €, exemples pour les pilules de 2<sup>ème</sup> génération à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel –TRINORDIOL, LUDEAL, VARNOLINE etc - Prix public TTC au 2 décembre 2014 de 4,08 €/trimestre, pour les**

**pilules à base d'éthinylestradiol et de norgestrel STERIDRIL 3,12 €/trimestre et pour les pilules de 1<sup>ère</sup> génération à base d'éthinylestradiol et de noréthistérone TRIELLA 2,48 €/trimestre). Une présentation des coûts minimaux et maximaux de chaque classe de contraceptifs est attendue.**

- 29) Pouvez-vous identifier la part assurance maladie (remboursable) et la part autres financeurs (non remboursés) pour chaque élément de coûts ? A minima, y-a-t-il des différences en fonction des méthodes contraceptives (le reste à charge est-il plus important dans certains cas) ?

### **Résultats**

- 30) **Dans le cadre des analyses complémentaires, pourriez-vous simuler pour quel prix Nexplanon® devient la stratégie dominante chez les femmes de plus de 35 ans ?**
- 31) **Les résultats par IVG évitée en fonction des classes d'âge sont attendus.**
- 32) **Pouvez-vous simuler pour quel prix Nexplanon® devient alors la stratégie dominante, en prenant comme critère de résultat le nombre d'IVG évitées ?**

### **Validation**

- 33) **La validité externe du modèle doit être précisée en particulier le nombre d'IVG simulé dans le modèle doit être discuté au regard des taux de grossesse non désirées et d'avortements constatés en France. La méthode retenue et présentée dans le dossier étant insuffisamment compréhensible.**
- 34) **Une discussion des résultats de cette étude par rapport aux résultats des autres études déjà publiés est attendue, compte tenu des résultats plus favorables présentés pour Nexplanon® dans votre étude.**

### **Analyses de sensibilité**

- 35) **Fournir les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe en considérant le coût le plus élevé et le moins élevé de chaque classe de contraceptif étudié (pilules ou DIU) c.f. Q28.**
- 36) **Fournir une étude de sensibilité présentant les résultats en supprimant de l'analyse la totalité des coûts du devenir des grossesses (naissance, GEU, fausse couche, IVG) c.f. Q5.**
- 37) **Les bornes retenues pour chacun des paramètres dans l'analyse de sensibilité déterministe ne sont pas suffisamment justifiées et ne permettent pas d'estimer les conséquences sur les résultats des incertitudes fortes existant sur certains paramètres. Pourquoi les bornes retenues n'ont-elles pas été fondées sur l'intervalle de confiance des estimations des paramètres réalisées dans l'EGB ? Certaines de ces estimations suscitant des questions par rapport aux données de la littérature, l'analyse de l'incertitude relevant de ces paramètres devrait être approfondie également sur la base des estimations retrouvées dans la littérature. Les hypothèses les plus favorables et défavorables pour chacun des paramètres devront être testées.**
- 38) **Le tableau 23 établit la liste des paramètres faisant l'objet d'analyse de sensibilité ainsi que leurs bornes de variation à l'exception du taux de persistance sous contraception. Ce tableau doit être complété.**
- 39) **Certains paramètres tels que le taux d'actualisation ou l'horizon temporel ont été intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Or, ces paramètres ne sont pas sensibles aux fluctuations d'échantillonnage. Ainsi, une nouvelle analyse de sensibilité probabiliste excluant ces paramètres devra être fournie. Par ailleurs, les valeurs**

**des moments retenus pour chaque loi de distribution doivent être précisées (tableau 14).**

- 40) Les courbes d'acceptabilité multiples doivent être interprétées. Une clarification est attendue sur l'absence de certains comparateurs sur les courbes (notamment les contraceptifs oraux). Une échelle adaptée doit être utilisée, en privilégiant les dispositions à payer inférieures à 30 000 €. Justifiez l'utilisation du terme propension à payer par grossesse évitée.**
- 41) La réalisation de 1000 simulations pour refléter l'ensemble de l'incertitude des paramètres du modèle mérite d'être justifiée. Pouvez-vous nous fournir l'intervalle de confiance autour du RDCR moyen ? Quel est le pourcentage de simulation dans chaque cadran ?

#### **Modèle Excel**

- 42) Dans la mesure où des analyses de sensibilité complémentaires sont demandées, le fichier du modèle intégrant les modifications demandées est attendu.**



## Bibliographie

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. Rapport 23 juin 2014. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Evolution-recente-de-l-utilisation-en-France-des-contraceptifs-oraux-combinés-COC-et-autres-contraceptifs-Communiqué> . Consulté le 19/08/2015.
- Cnamts – DSES – DESP – COC et risque d'embolie pulmonaire et d'accident artériel – 26 juin 2013. Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- INPES. CONTRACEPTION : les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? DOSSIER DE PRESSE. Octobre 2011.
- Mommers E, Blum G-F, Gent TG, et al. 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;207:388.e1-6
- Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodriguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. Hum Reprod 2009;24(6):1387-92.
- Moreau C, Desfrères J, Bajos N, « Circonstances des échecs et prescription contraceptive post-IVG : analyse des trajectoires contraceptives autour de l'IVG. », Revue française des affaires sociales 1/2011 (n° 1), p. 148-161
- Mullins CD. Double counting and the reporting of cost per event avoided. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):602-3.

~







Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

n° ISBN : 978-2-11-139134-5