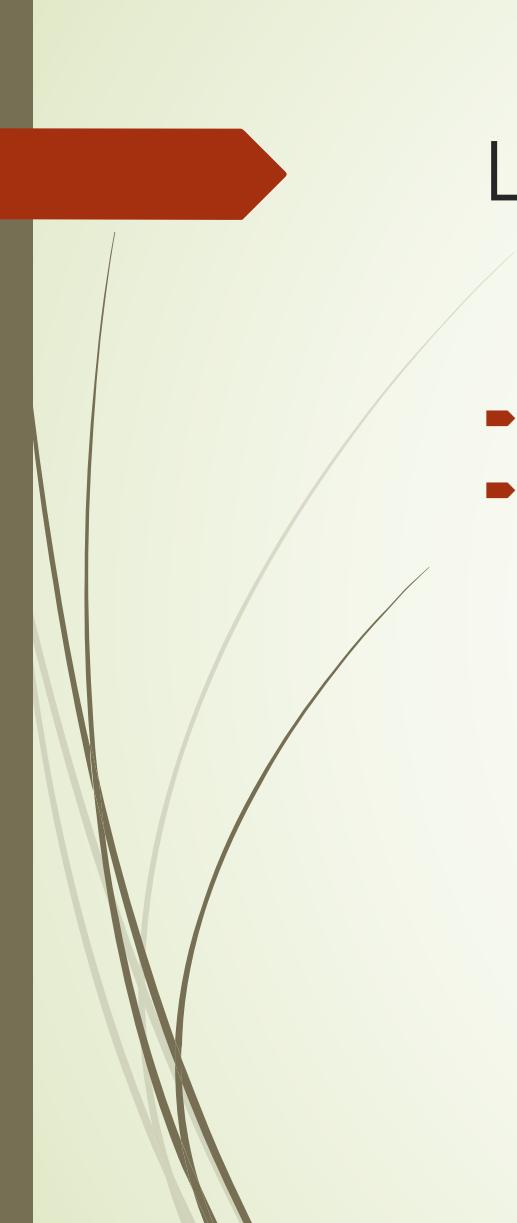




Le couple estétrol/drospirénone : les résultats cliniques

Dr Christian Jamin
Paris
Gynecole.com



Liens d'intérêt

- ▶ Consultant laboratoire Gédéon Richter
- ▶ Gérant fondateur Gynecol.com



Efficacité contraceptive

Efficacité intrinsèque
Adhésion à la méthode

- Observance
- Persistance



Facteurs influençant l'adhésion

Tolérance: Risques réels et perçus (médias
réseaux sociaux)

Bon contrôle des saignements

Bon contrôle du cycle

Bénéfices Non Contraceptifs (BNC)

Recommandations

Prix (mais prises en charge mutuelles)

Information

Place des troubles de la persistance contraceptive

Contexte :

- Enquête sur Internet auprès de 3 375 femmes françaises âgées de 16 à 45 ans, représentatives de la population française.
 - Population-cible de 2415 femmes fertiles ayant eu des rapports hétérosexuels dans les 12 derniers mois
 - Population à risque de 760 femmes ayant eu des rapports sexuels non ou mal protégés dans les 12 derniers mois soit 31,5 % de la population-cible

Résultats :

- Arrêt temporaire de la contraception (**mauvaise persistance**)
 - chez 745 femmes, soit **30 % de la population-cible**
 - pendant 2 mois en moyenne
 - Près de 60 % d'entre elles (n=447) ont été à risque de grossesse non désirée soit 18,5 % de cette population-cible
 - Cette mauvaise persistance représente 59 % des situations à risque de grossesse non désirée de la population-cible

Persistance en fonction de la méthode contraceptive

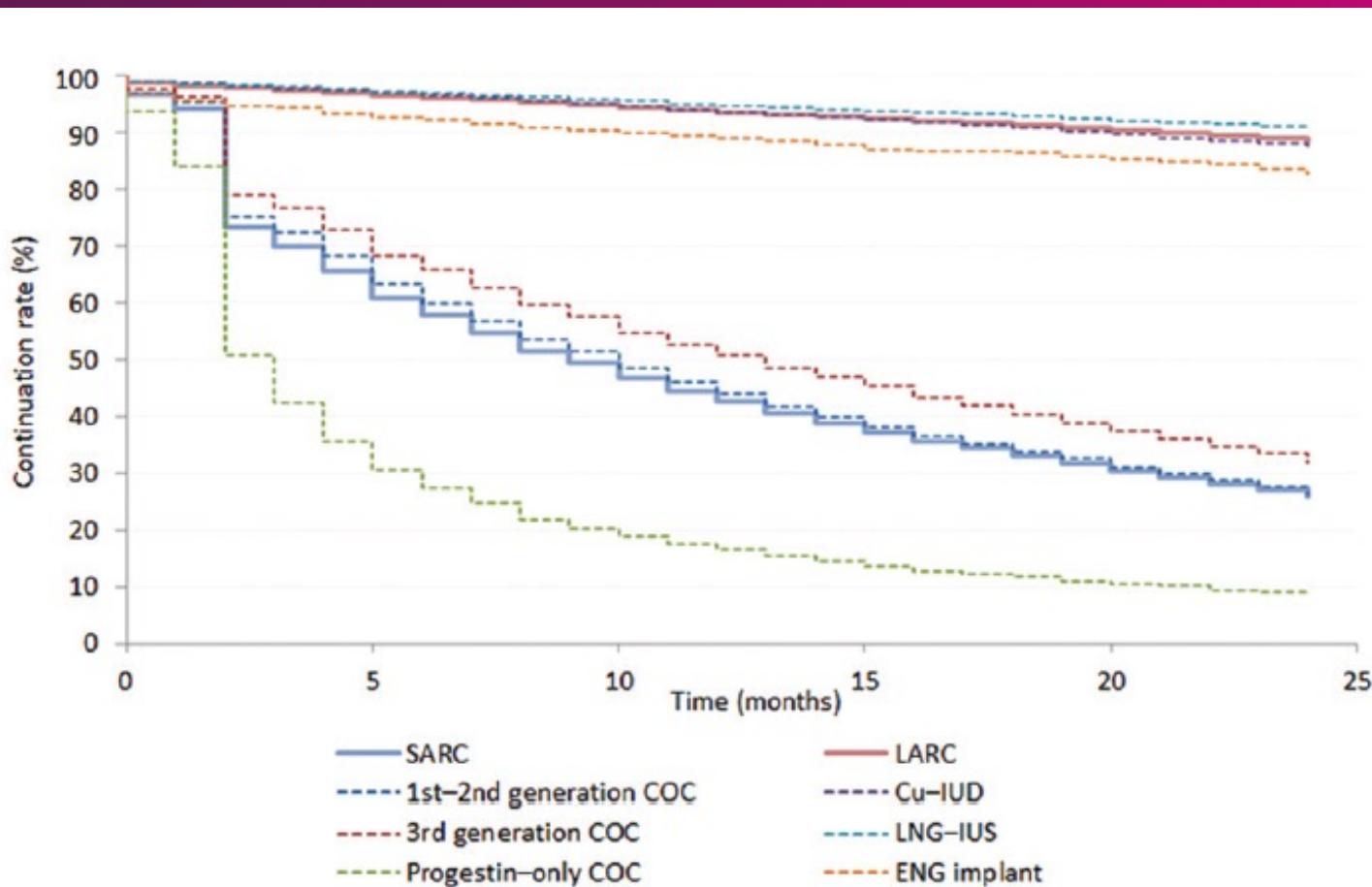


Figure 1. Continuation rates by contraceptive method in the EGB cohort.

- ▶ Les contraceptions progestatives pures sont les plus rapidement abandonnées
- ▶ Taux de maintien C3G > C2G
- Importance de la tolérance

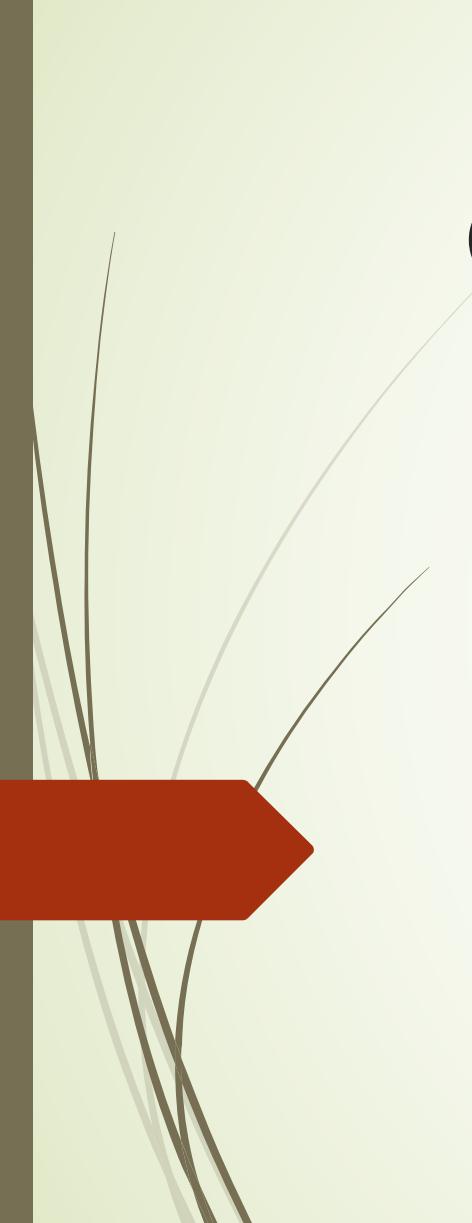
Agostini *Eur J Contracep Reproduct Health Care*, 23:6, 421-426,
DOI:10.1080/13625187.2018.1535653

FREQUENCE DES SAIGNEMENTS IRREGULIERS SOUS POP

Environ 80% des femmes ont des saignements imprévus sous POP (Drospirénone & Désogestrel)

Table 4 Number of women with unscheduled bleeding or spotting by treatment cycle and period (FAS)

Cycle	DRSP 4 mg n/m (%)	DSG 0.075 mg n/m (%)	Difference (%) (95% CI)	Chi square test p value
Cycle 1	375/765 (49.0)	177/305 (58.0)	-9.01 (-15.59; -2.44)	0.0077
Cycle 2	356/692 (51.4)	211/285 (74.0)	-22.59 (-28.90; -16.28)	<0.0001
Cycle 3	319/637 (50.1)	160/251 (63.7)	-13.67 (-20.77; -6.56)	0.0002
Cycle 4	291/606 (48.0)	161/244 (66.0)	-17.96 (-25.12; -10.81)	<0.0001
Cycle 5	252/566 (44.5)	118/219 (53.9)	-9.36 (-17.13; -1.59)	0.0185
Cycle 6	240/530 (45.3)	110/199 (55.3)	-9.99 (-18.10; -1.89)	0.0161
Cycle 7	221/503 (43.9)	91/185 (49.2)	-5.25 (-13.66; 3.16)	0.2198
Cycle 8	202/468 (43.2)	87/178 (48.9)	-5.71 (-14.32; 2.89)	0.1919
Cycle 9	194/442 (43.9)	73/161 (45.3)	-1.45 (-10.42; 7.52)	0.7511
Cycles 2-4	358/527 (67.9)	192/222 (86.5)	-18.55 (-24.56; -12.55)	<0.0001
Cycles 5-7	269/423 (63.6)	106/157 (67.5)	-3.92 (-12.56; 4.72)	0.3799
Cycles 7-9	243/374 (65.0)	93/137 (67.9)	-2.91 (-12.10; 6.28)	0.5392
Cycles 2-6	308/422 (73.0)	152/172 (88.4)	-15.39 (-21.78; -8.99)	<0.0001
Cycles 2-9	243/305 (79.7)	102/116 (87.9)	-8.26 (-15.71; -0.81)	0.0490



COMMENT OPTIMISER OBSERVANCE ET PERSISTANCE?



Mode de fonctionnement des contraceptions hormonales

- ▶ La première contraception hormonale est l'ovulation
- ▶ Rôle du **progestatif** :
 - blocage de l'ovulation
 - Imperméabilisation de la glaire
 - Atrophie endométriale
 - Effet androgénique pour contrebalancer l'effet thrombogène des estrogènes artificiels et oraux EE2
 - Certains anti-androgènes certains androgéniques
 - Certains anti-minéralocorticoïdes
 - Certains insulinorésistance

Rôle des estrogènes dans la pilule

L'action contraceptive est apportée par l'effet antigonadotrope du progestatif

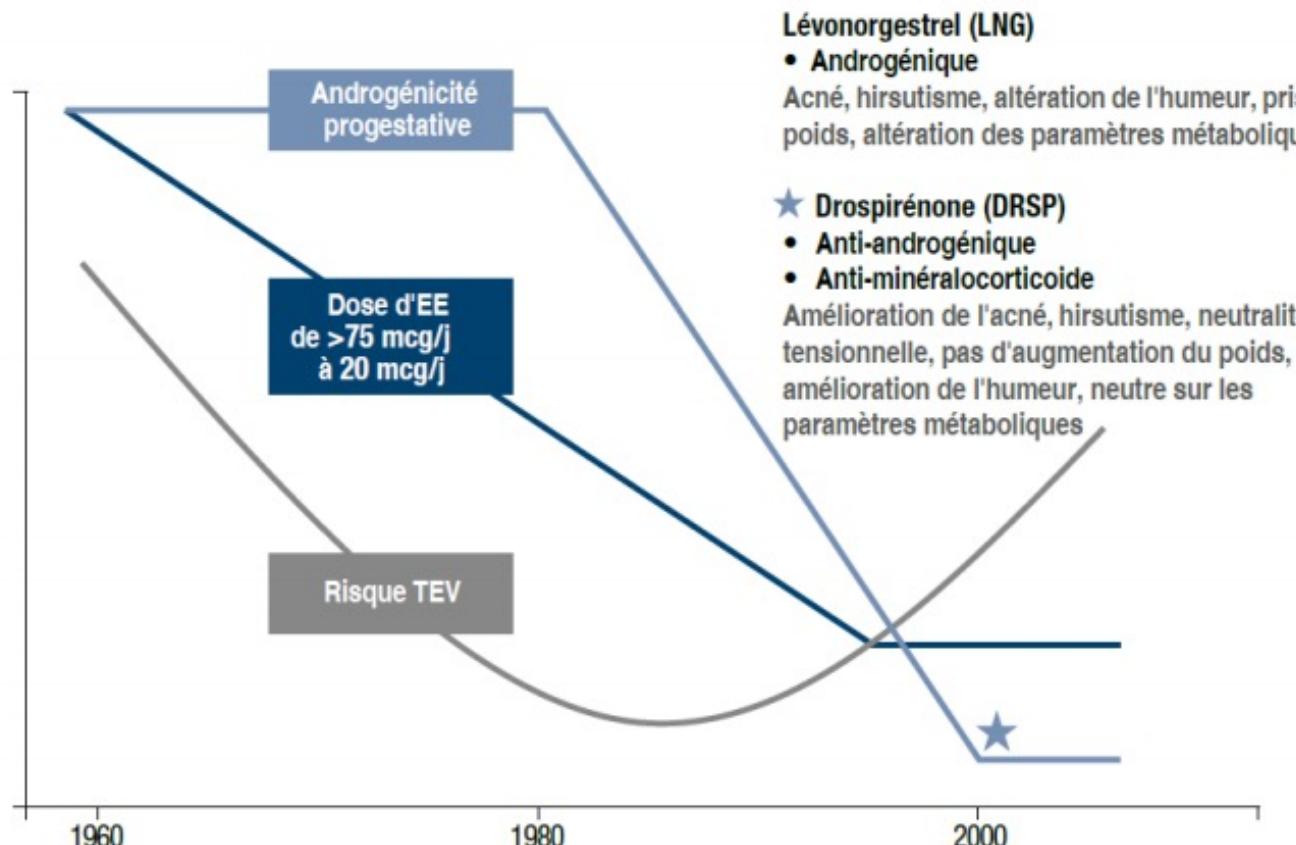
Le rôle de l'estrogène dans la contraception EP est de :

- ▶ Potentialiser l'effet antigonadotrope du progestatif
- ▶ Substituer la sécrétion d'oestradiol par l'ovaire qui est réduite par l'effet antigonadotrope sur la FSH
- ▶ Limiter l'atrophie endométriale induite par le progestatif → meilleur contrôle du cycle
- ▶ Contrebalancer les effets androgéniques en augmentant le taux de SHBG

Quel partenaire progestatif pour E4 ?



Mestranol (150 mcg EE)
Norethynodrel



Adapté de Mawet et al, European Gynecology and Obstetrics. 2021; 3(1):13-21

Quel partenaire progestatif pour E4?

Activité	Progesto-mimétique	Gluco-corticoïde	Androgénique	Anti-androgénique	Anti-minéralo-corticoïde
Progesterone	+	-	-	(+)	+
Drospirénone	+	-	-	+	+
Lévonorgestrel	+	-	(+)	-	-
Gestodène	+	-	(+)	-	(+)
Norgestimate *	+	-	(+)	-	-
Desogestrel **	+	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	+	-

* Métabolites principaux : lévonorgestrel 3-oxime et lévonorgestrel

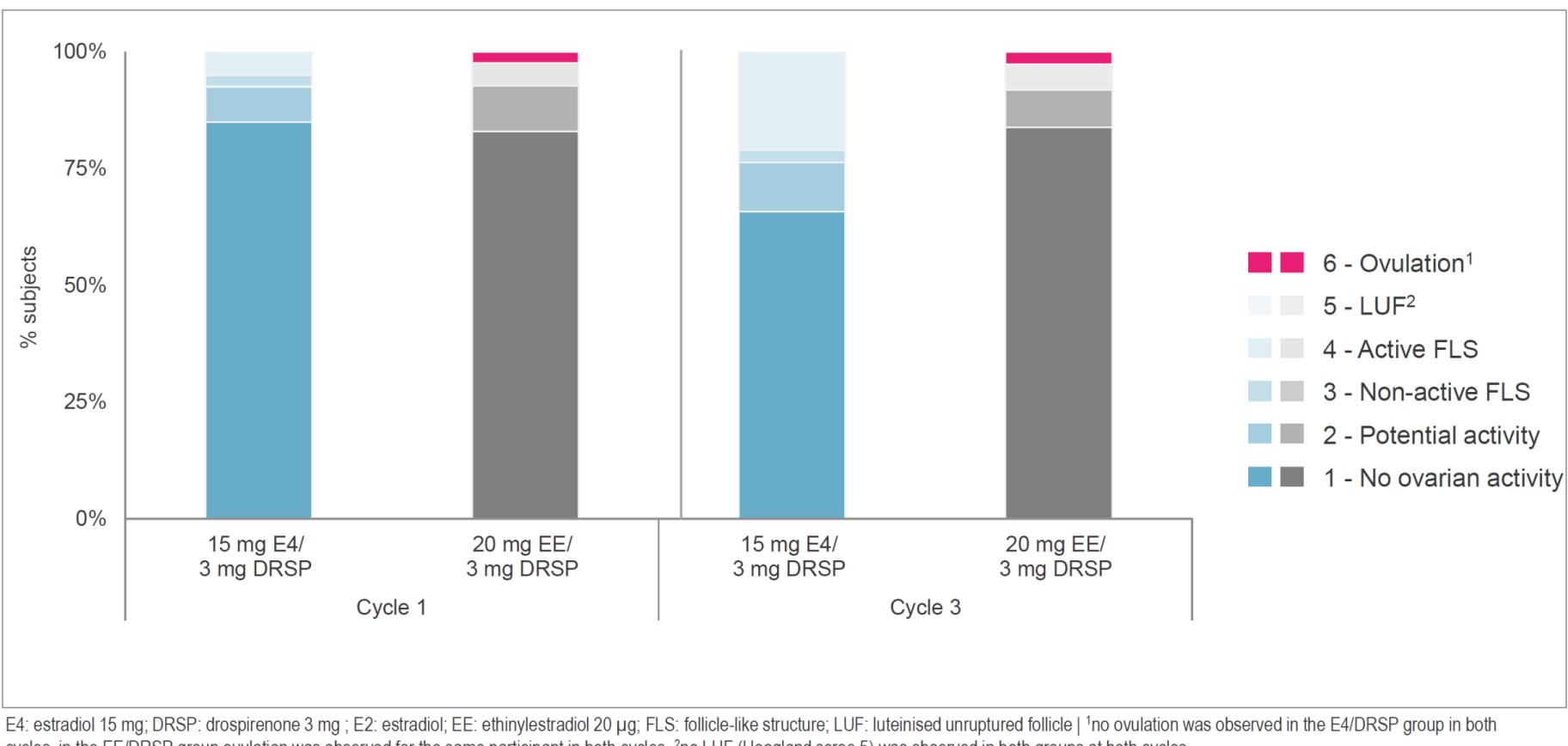
** Métabolite actif : 3-ketodésogestrel

+ : effet ; (+) : effet négligeable aux doses thérapeutiques ; - : pas d'effet

Krattenmacher,¹2000

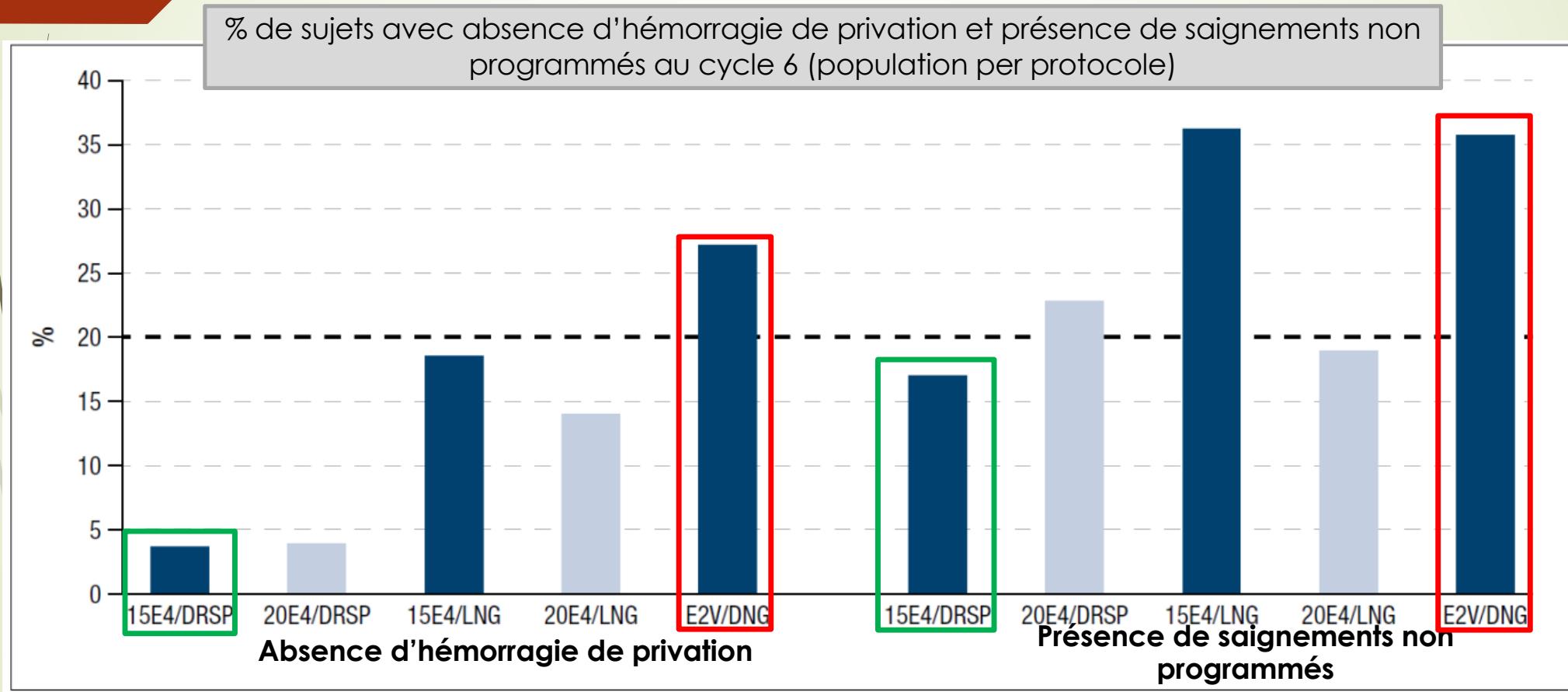
E4 DRSP : efficacité/blocage de l'ovulation

Etudes de phase II



Adapté de Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, Mawet M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):476-89. doi: 10.3109/13625187.2015.1074675. PMID: 26394847; PMCID: PMC4673580.

Tolérance clinique : saignements (Phase II)



DNG : dienogest DRSP : drospirenone

E4: estetrol

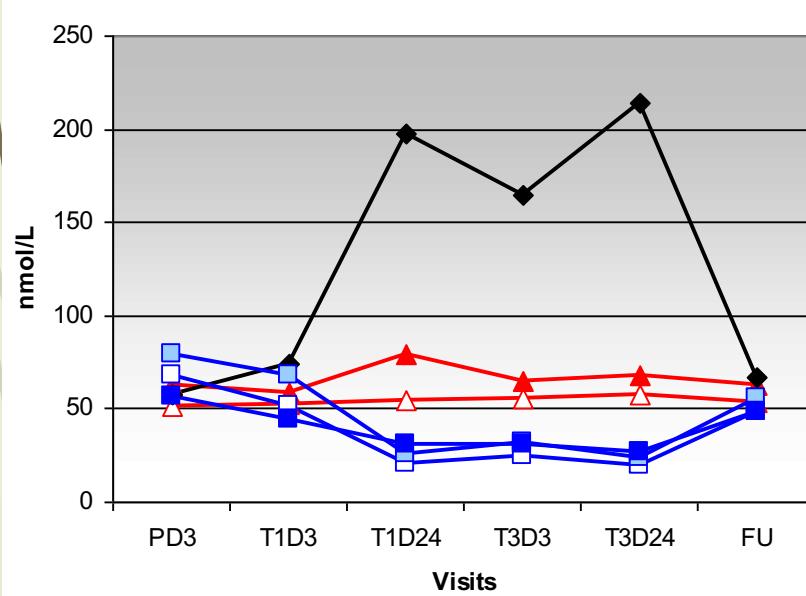
E2V : estradiol valerate

LNG : levonorgestrel

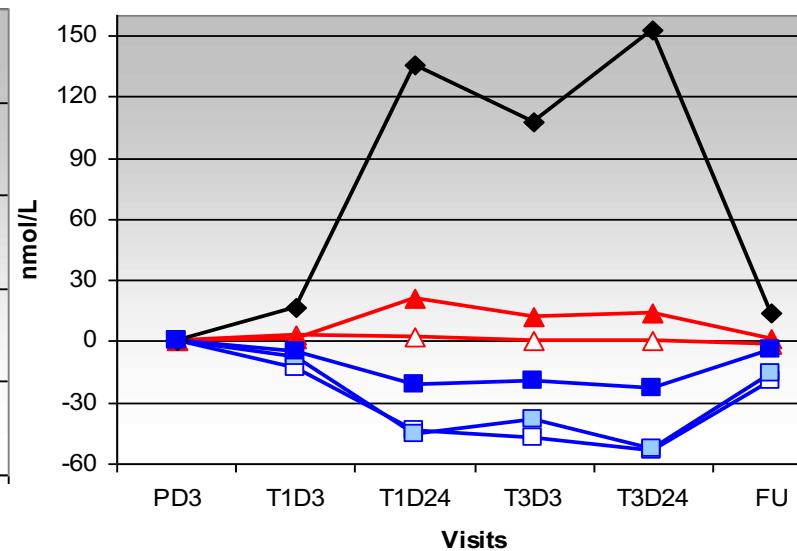
Adapté de Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). Contraception. 2016 Oct;94(4):366-73. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.015. Epub 2016 May 3. PMID: 27153745

Marqueurs de tolérance : SHBG

Valeurs absolues



Evolution/ baseline

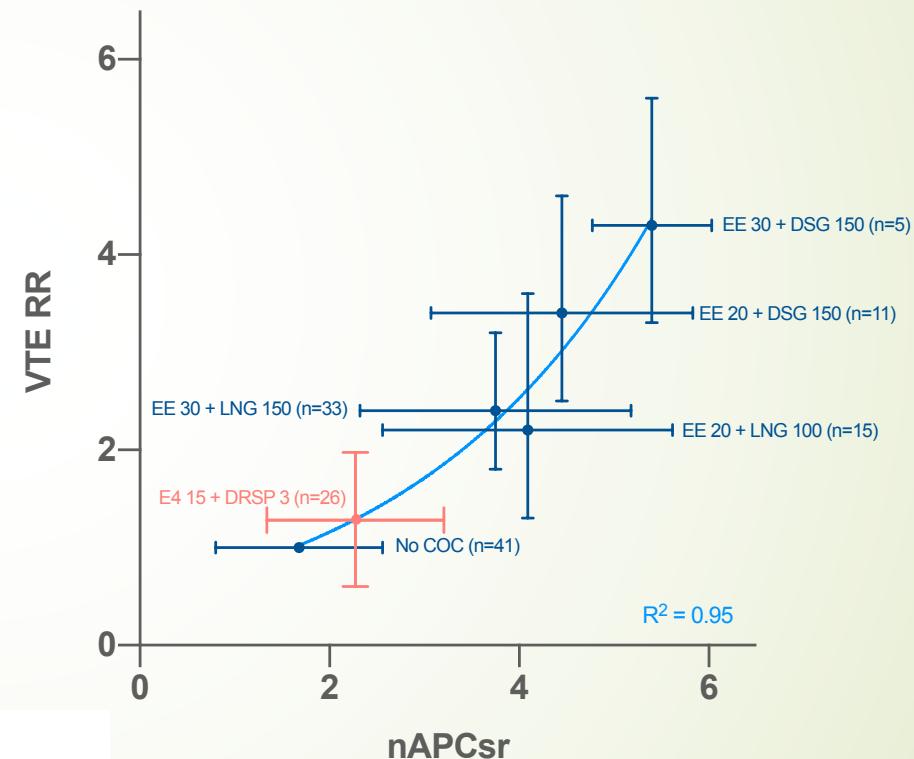
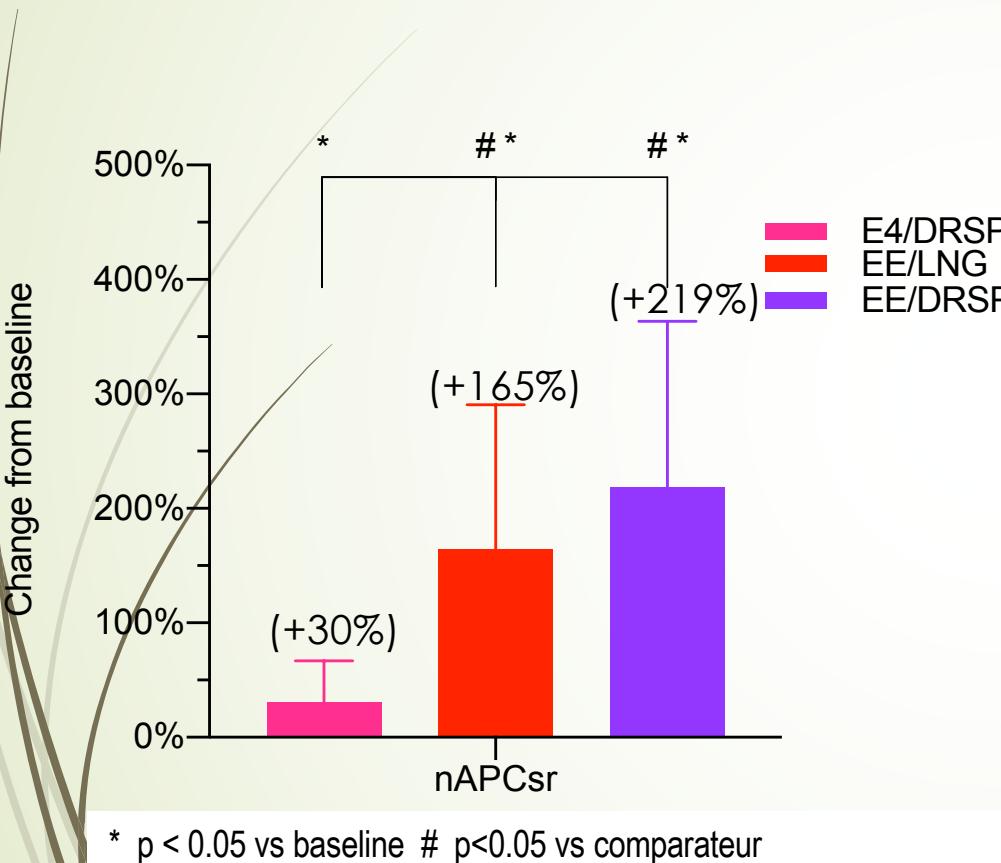


- 5mgE4/DRSP
- 10mgE4/DRSP
- 20µgEE/DRSP (Yaz)
- 5mgE4/LNG
- 10mgE4/LNG
- 20mgE4/LNG

Reference range SHBG: 26 – 110 nmol/L

Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart JM. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33428907.

Marqueurs de tolérance : résistance à la protéine C activée

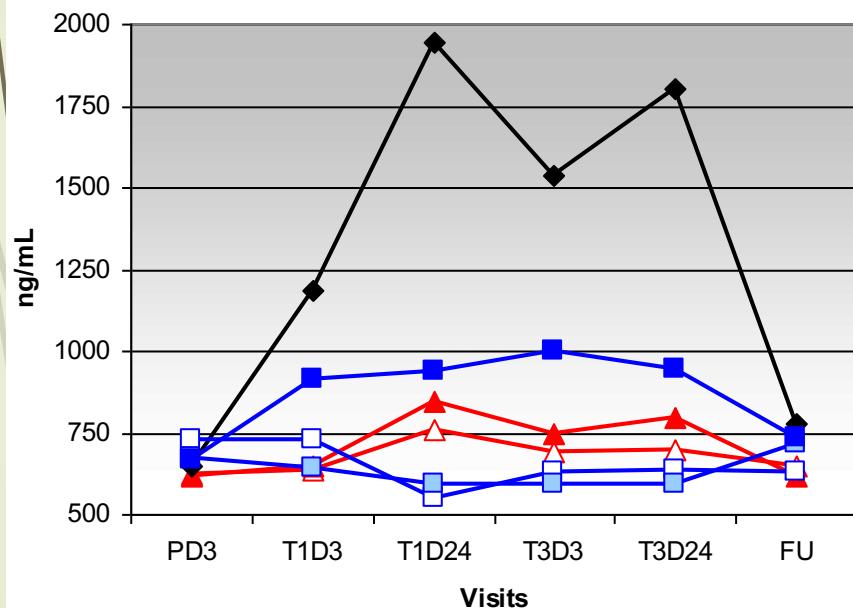


Douxflis J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, Jost M, Rosing J, Foidart JM. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020 Dec;102(6):396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015. Epub

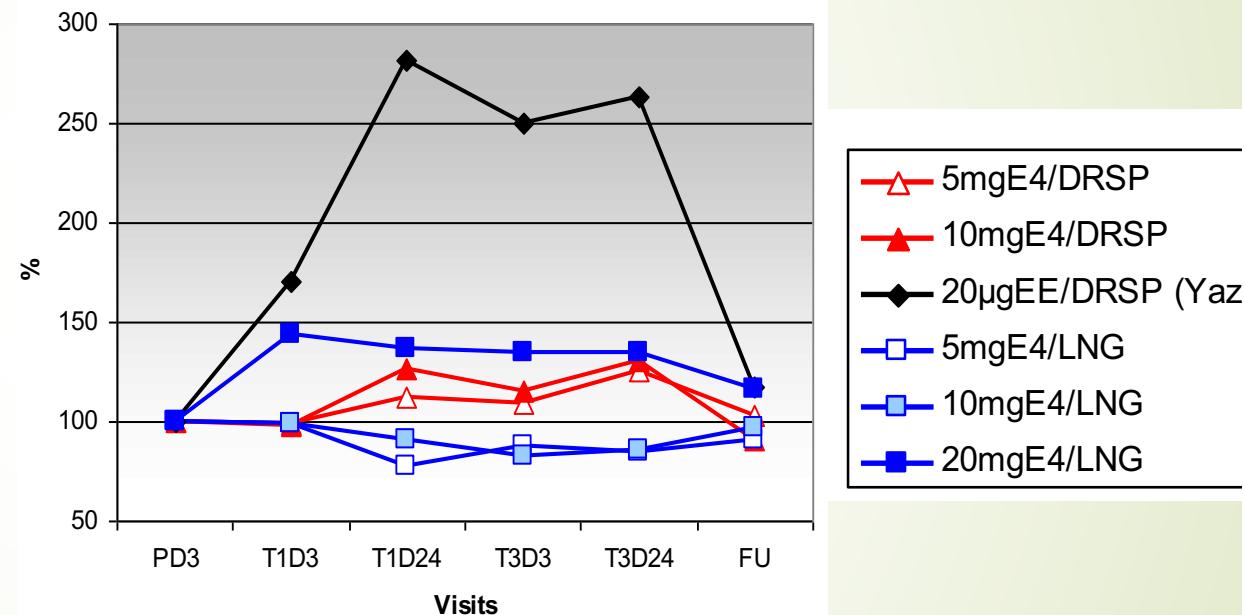
Marqueurs de tolérance :angiotensinogène

Relative change

Valeurs absolues



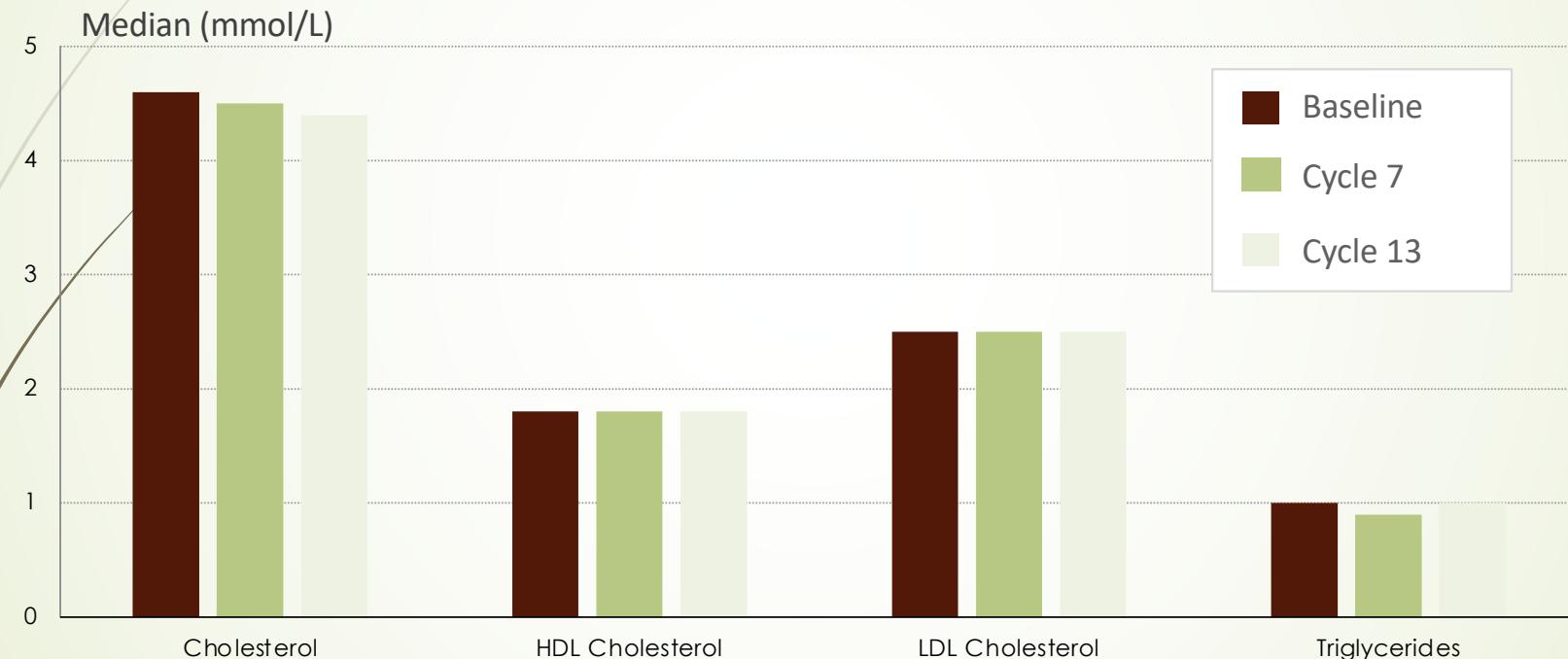
Evolution/ baseline



Reference range Study reference range: 500 – 800 ng/mL

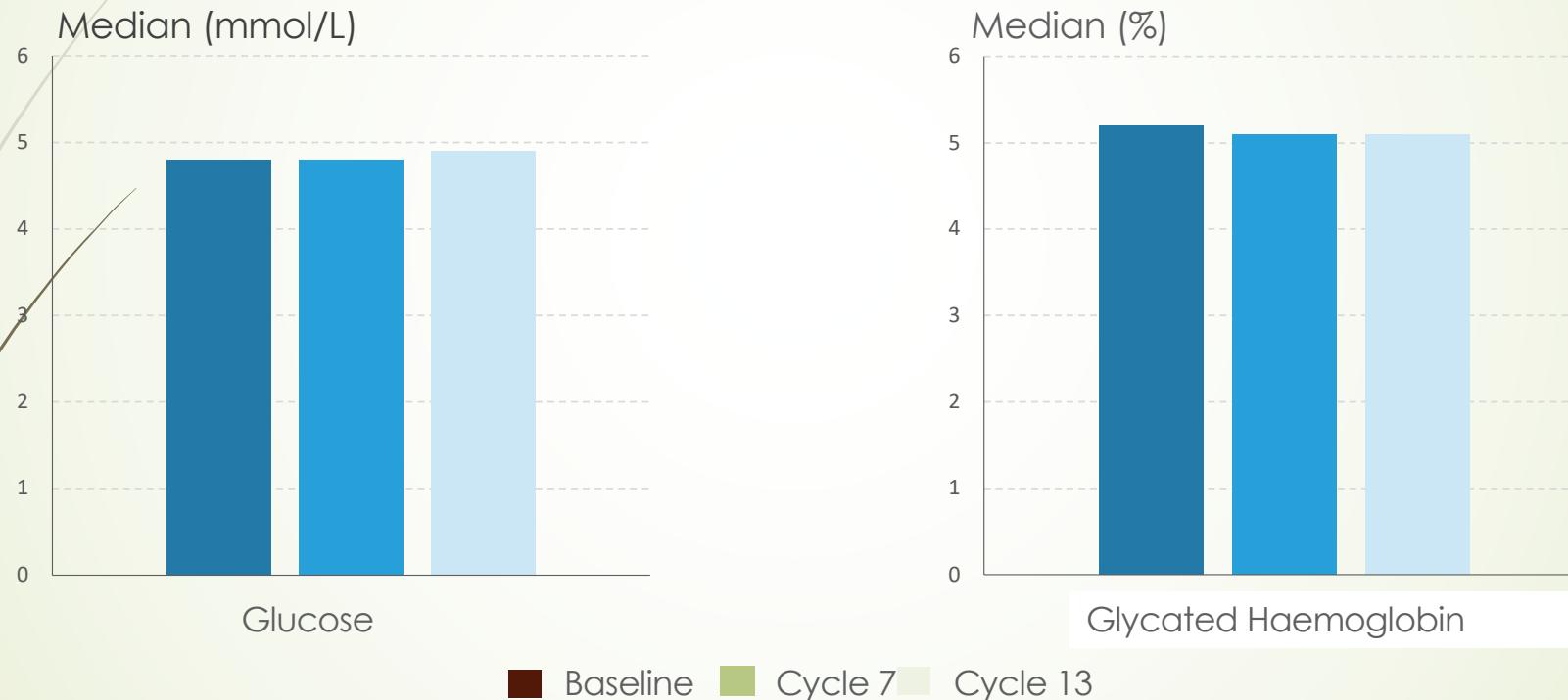
Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart JM. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33428907.

Impact sur le métabolisme lipidique



Clinical Study Reports (NDA 214154). 2019. Data on file.

Impact sur le métabolisme / la tolérance glucidique



Clinical Study Reports (NDA 214154). 2019. Data on file.

Drospirénone 3 mg + Estétrol 15 mg 24/4

- ▶ Indication : contraception orale
- ▶ Schéma monophasique 24/4
- ▶ 24 cp roses pelliculés actifs suivis de 4 cp placebo blancs par cycle
- ▶ 15 mg estétrol (**E4**) monohydrate (équivalent à 14,2 mg d'estétrol **anhydre**) + 3mg de drospirénone
- ▶ 2^{ème} intention selon les recommandations françaises

E4/DRSP – Etudes de Phase 3 : 2 études multicentriques en ouvert sur 13 cycles

Etude d'efficacité contraceptive

EU / Russie

18–50 ans	n = 1,577
18–35 ans	n = 1,373

US / Canada

16–50 ans	n = 2,148
16–35 ans	n = 1,939



Pearl Index (18–35ans) – EU/RUSSIE

5 grossesses sous traitement¹
Pour 14.759 cycles à risque

2 échecs
d'utilisation

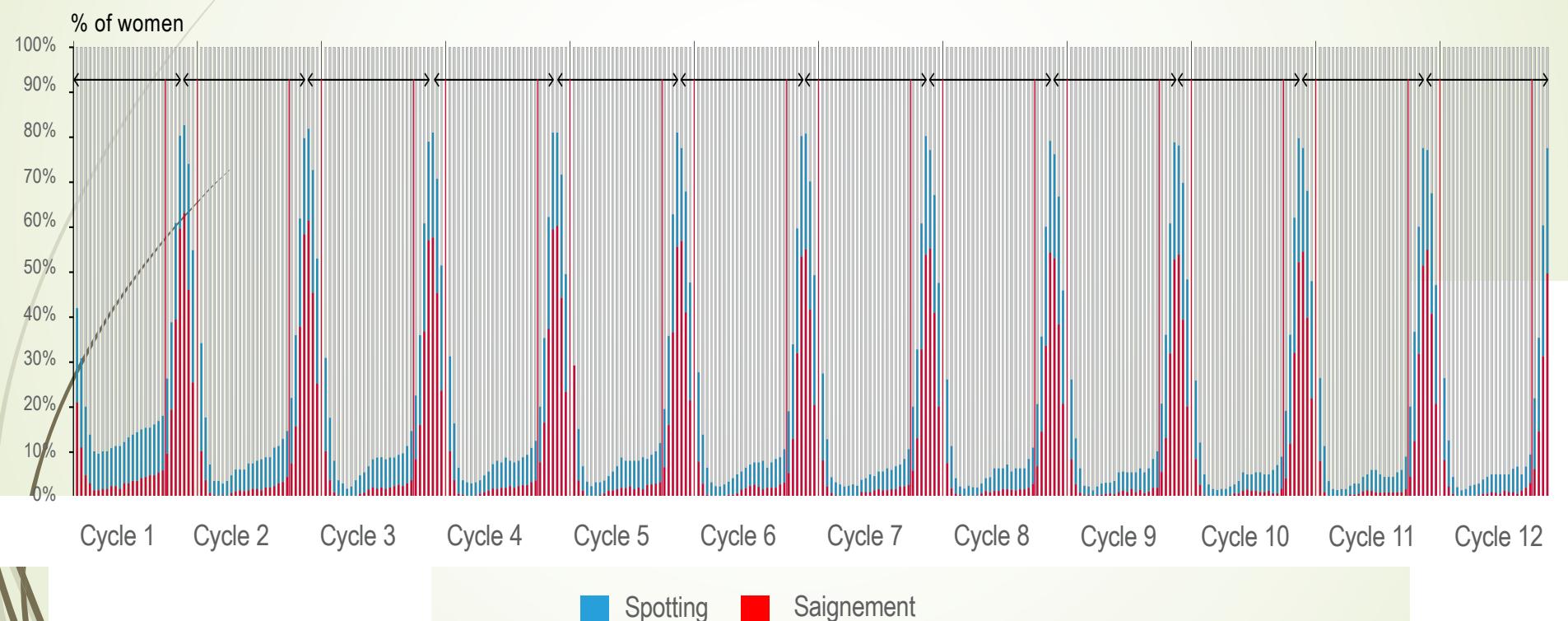
3
Échecs liés à la
méthode

Pearl Index¹
0,44
(95% CI: 0.14, 1.03)

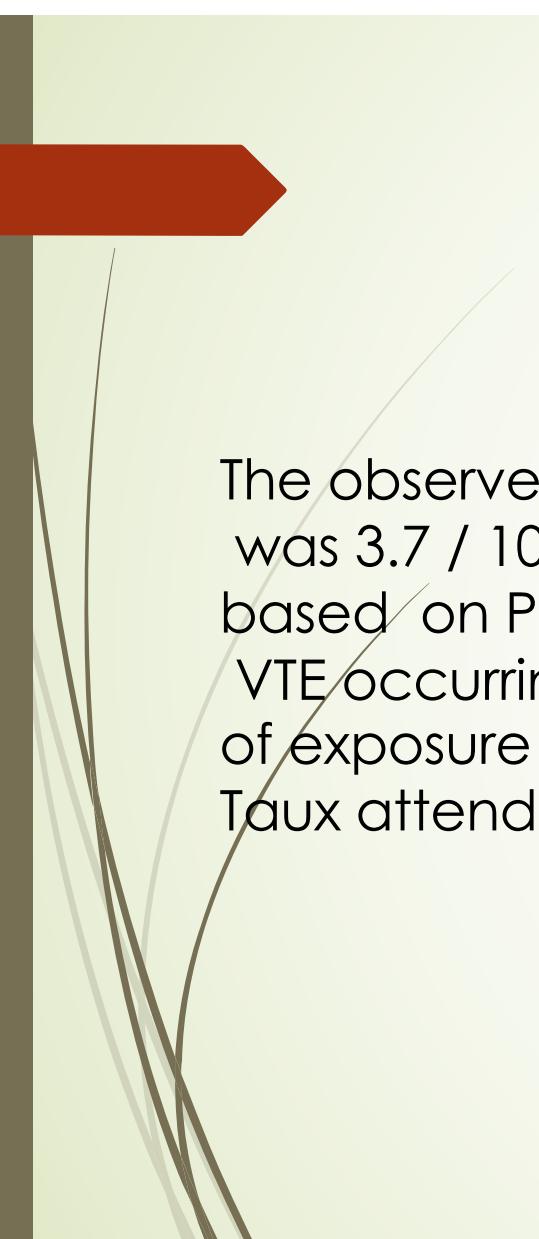
Pearl Index lié à un échec de la
méthode¹
0,26
(95% CI: 0.05, 0.77)

1(définition EMA, pas d'autres méthodes contraceptives utilisées)

Profil de saignements phase III EU/Russie



Gemzell-Danielsson K et al, Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia, BJOG 2021, DOI: 10.1111/1471-0528.16840

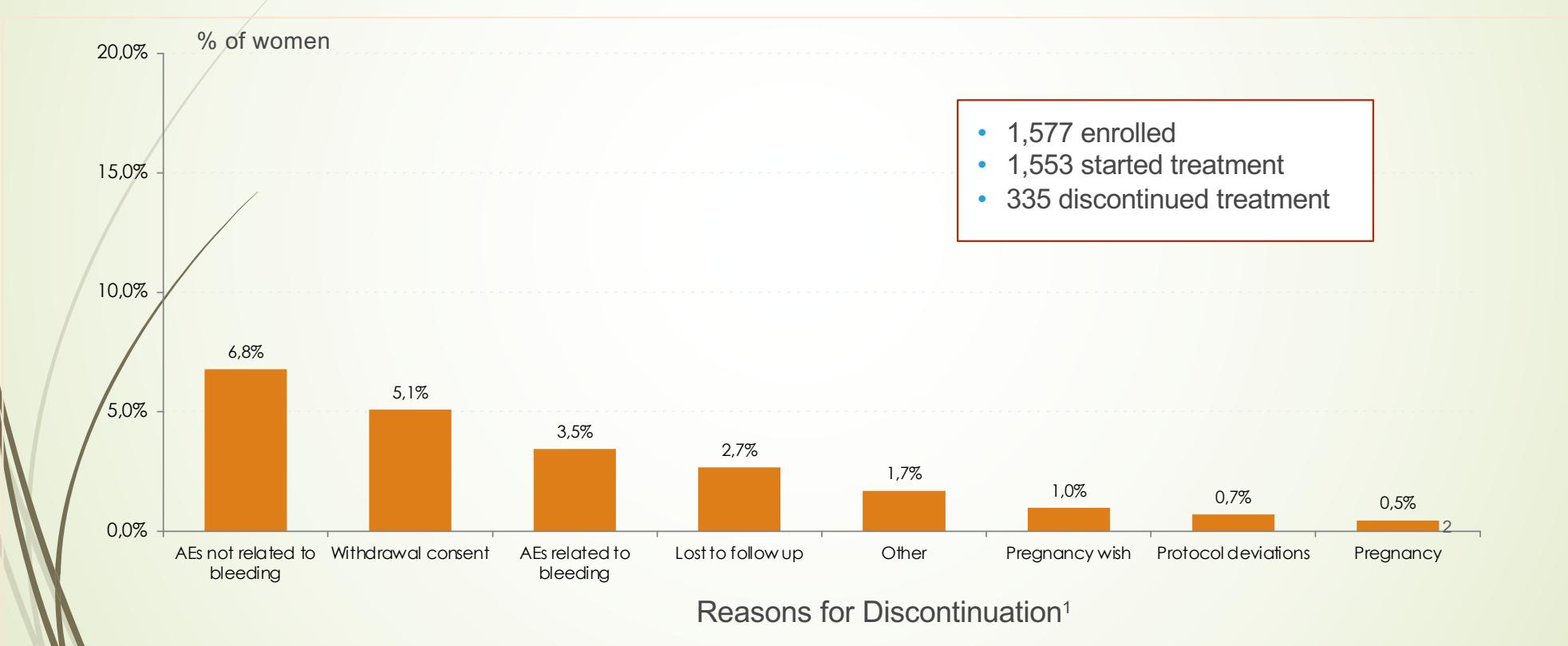


VTE incidence from pooled data

The observed VTE incidence from the pool Phase 2-3 E4 clinical program was 3.7 / 10,000 WY (95% CI 0.9 – 20.4), with 95% confidence interval based on Poisson distribution taking into consideration one VTE occurring among 3,575 women providing 2,735 WY of exposure during the Phase 2-3 program.

Taux attendu 6/10 000

Taux de sorties d'essai – Tous âges (EU/RUS)



¹ Treated population | ²includes 6 pre-treatment pregnancies

El les plus fréquents (>2%) – EU/RUS

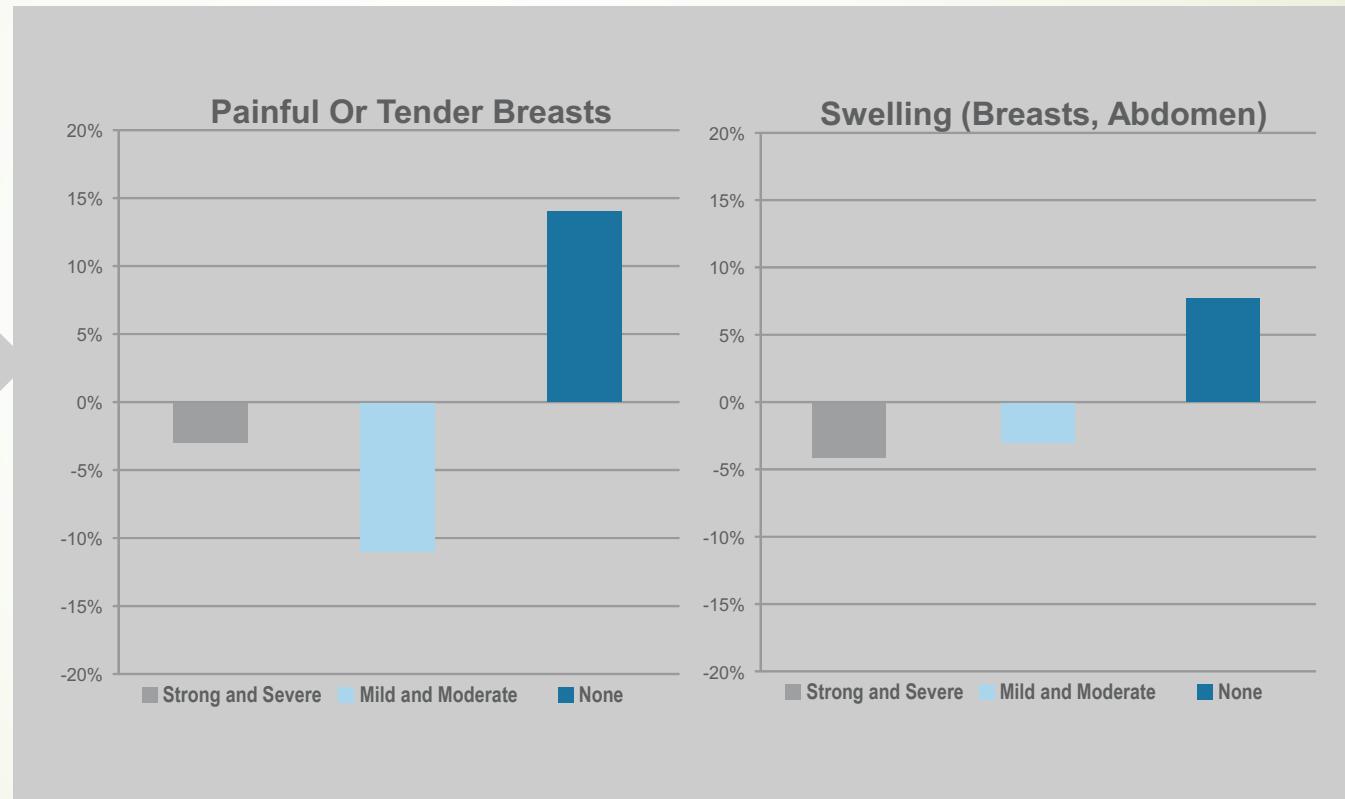
Type d'effet indésirable	Nb de sujets (N=1,553)	%	Nombre d'évènements	Taux annuel d'évènements
Tous El	442	28.5	980	0.72
Métrorragies	77	5.0	145	0.11
Saignements vaginaux	67	4.3	141	0.10
Acné	59	3.8	63	0.05
Maux de tête	44	2.8	64	0.05
Tensions mammaires	37	2.4	45	0.03
Troubles de la libido	34	2.2	39	0.03
Dysménorrhées	33	2.1	52	0.04

Gemzell-Danielsson K et al, Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia, BJOG 2021, DOI: 10.1111/1471-0528.16840

AE: adverse event | The annual event rate was defined as the total number of events divided by the total duration of exposure across all subjects in years

Sensibilité et tension mammaire

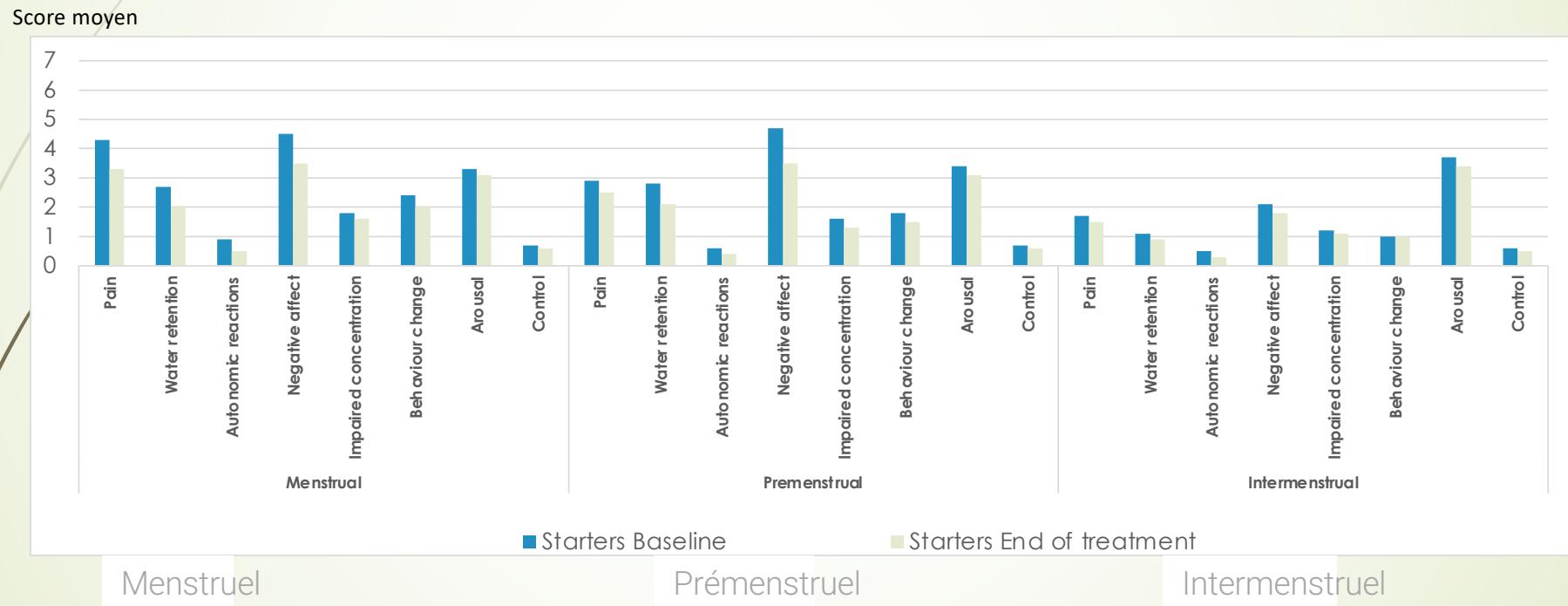
% change from baseline per item



Baseline N=539, End of Treatment N=529

Clinical Study Reports (NDA 214154). 2019. Data on file.

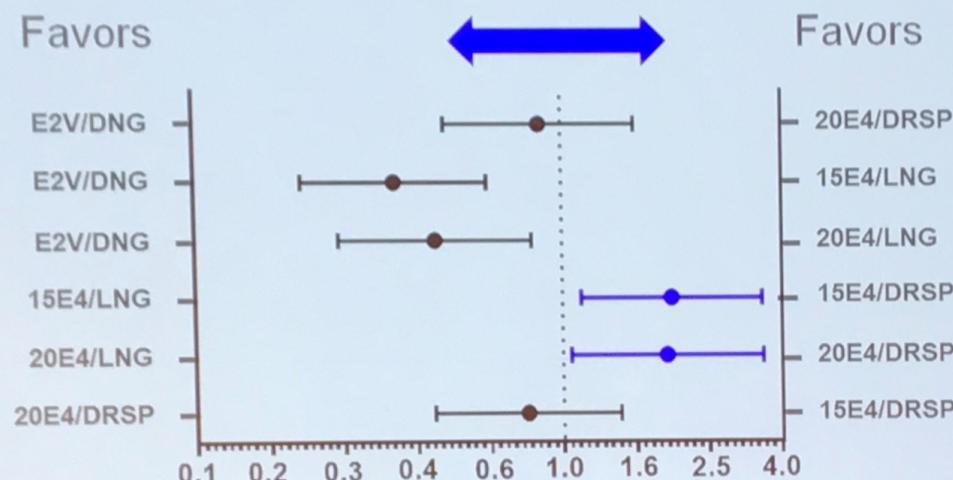
Scores de Mental Distress Questionnaire chez les nouvelles utilisatrices



Baseline N=539, End of Treatment N=529

Clinical Study Reports (NDA 214154). 2019. Data on file.

'Well-being' of women using E4/DRSP was high Phase 2 trial N=369



Domains General feeling, Mood, Sexual life, Premenstrual complaints and Overall effect; combined recordings at Cycles 1, 2, 3, 4, and 6
Values lower than 1 are indicative of a worse well-being outcome, and values larger than 1 are indicative of a better well-being outcome

Apter D et al. Eur J Cont & Reprod Health Care 2017

L'E4 combiné à la drospirénone

- ✓ Longue demi-vie associée à une efficacité contraceptive élevée dans un régime monophasique 24/4 (délai d'oubli 24h)
- ✓ Profil de saignements favorable
- ✓ Profil d'hémostase favorable
- ✓ Impact mammaire limité
- ✓ Interaction réduite avec d'autres médicaments
- ✓ Impact minimal sur les lipides, en particulier sur les triglycérides
- ✓ Activités anti-androgénique &anti-minéralocorticoïde de la drospirénone

**24^e CONGRÈS
GENESIS**

2 JOURS
POUR
LA SANTÉ
DES
FEMMES

| 22 & 23 SEPTEMBRE 2022 |

UICP
16 rue Jean Rey
75015 PARIS

www.congresgenesis.fr

