



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### SACUBITRIL/VALSARTAN (Entresto — Novartis Pharma Canada)

**Indication : l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire réduite**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'association médicamenteuse sacubitril/valsartan sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) avec fraction d'éjection ventriculaire réduite de la classe II ou III de la classification de la New York Heart Association (NYHA) afin de réduire l'incidence de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation, sous réserve des critères cliniques ci-dessous :

#### **Critères cliniques :**

- Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) réduite ( $< 40\%$ ).
- Le patient présente des symptômes de classe II ou III selon la classification de la NYHA en dépit d'un traitement d'au moins quatre semaines par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) à une dose stable, associé à un bêtabloquant et à d'autres thérapies recommandées, dont un antagoniste de l'aldostérone s'il est toléré.
- Taux plasmatique du peptide natriurétique cérébral ou de type B (BNP)  $\geq 150$  pg/ml ou taux de fragment N-terminal du précurseur du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/ml; taux plasmatique de BNP  $\geq 100$  pg/ml ou taux de NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml si le patient a été hospitalisé sur le motif d'une IC dans les 12 derniers mois.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (PARADIGM-HF; N = 8 442) démontre que l'association médicamenteuse sacubitril/valsartan réduit le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour cause d'IC de 20 % par comparaison avec l'énalapril (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,80; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,73 à 0,87).
2. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS estime que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'association sacubitril/valsartan, au prix indiqué de 3,62 \$ le comprimé de 50 mg, de 100 mg ou de 200 mg, s'élève à 42 787 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au ramipril.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

3. Les patients admis à l'étude PARADIGM-HF sont traités par un IECA ou un ARA à une dose stable, auquel s'ajoutent un bêtabloquant et un antagoniste de l'aldostérone dans nombre de cas.

### À souligner :

- Le Comité fait remarquer la variabilité de l'offre de services de dosage du BNP et du NT-proBNP dans les provinces et les territoires; ceci aura sans doute une incidence sur la possibilité de mettre en application le critère clinique du taux plasmatique de BNP et de NT-proBNP.
- Les participants de l'étude PARADIGM-HF ne sont vraisemblablement pas représentatifs de la population canadienne atteinte d'IC, et l'avantage relatif de l'association sacubitril/valsartan comparativement au traitement standard IECA/ARA sera sans doute atténué si le traitement de l'IC est optimisé selon les normes de pratique canadiennes.
- Bien qu'elle exerce un effet bénéfique statistiquement significatif sous les angles de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire, l'association sacubitril/valsartan n'amène pas d'amélioration statistiquement significative sur les plans de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de la fibrillation auriculaire d'apparition récente ou de passage d'une classe fonctionnelle de la NYHA à une autre avec le temps.
- En raison de son plan et de sa durée, l'étude PARADIGM-HF est peu apte à déceler des incidents indésirables.

### Contexte :

Entresto est un complexe de sodium hydraté formé de deux médicaments : le sacubitril, premier de la classe des inhibiteurs de la néprilysine, et le valsartan, un ARA. L'association médicamenteuse sacubitril/valsartan est indiquée dans le traitement de l'IC de classe II ou III selon la NYHA accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection, en vue de réduire la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour cause d'IC. Elle est offerte en comprimés renfermant 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan, 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan ou 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan. La dose initiale recommandée dans la plupart des cas est de 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan par la voie orale deux fois par jour; la dose augmente toutes les deux à quatre semaines, selon la tolérance, jusqu'à concurrence de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan deux fois par jour.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR sur l'association sacubitril/valsartan, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'IC.

### **Observations de patients**

Un groupe de défense des intérêts de patients, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient d'un sondage en ligne diffusé par les médias sociaux, par le site Web de la Fondation et par courriel à l'intention de patients et d'aidants. Voici le résumé des observations transmises par ce groupe :

- L'IC est un problème de santé grave et évolutif qui a des répercussions sur la qualité de vie du malade et peut l'empêcher de travailler, de s'adonner à des activités récréatives ou d'accomplir ses tâches courantes.
- La maladie peut avoir également de graves répercussions émotionnelles, psychologiques et financières sur les patients et leurs aidants.
- Même si plusieurs médicaments sont offerts dans le traitement de l'IC, la prise en charge est sous-optimale dans de nombreux cas, sans compter que les effets indésirables sont intolérables pour certains.

### **Essais cliniques**

La revue systématique couvre un essai clinique de supériorité, comparatif avec traitement de référence, randomisé et à double insu (PARADIGM-HF, N = 8 442). L'essai clinique compare sacubitril/valsartan et énalapril des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients en IC de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA avec baisse de la fraction d'éjection ( $\leq 40\%$  ou  $\leq 35\%$ ), qui sont traités par un IECA ou un ARA couplé à un bêtabloquant, à moins de contre-indication. Les participants devaient satisfaire le critère de taux plasmatique de BNP ou de NT-proBNP et se plier à une phase de rodage avec l'énalapril ou l'association sacubitril/valsartan jusqu'à la dose souhaitée. Les patients qui ont toléré les médicaments à l'étude ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention en double insu : énalapril à raison de 10 mg deux fois par jour et sacubitril 97,2 mg/valsartan 102,8 mg deux fois par jour tout en poursuivant le traitement de fond, à l'exception de l'IECA ou de l'ARA antérieur.

Les participants sont âgés de 64 ans en moyenne, ont une FÉVG de 29 %, sont des hommes (78 %) et en IC de classe fonctionnelle II de la NYHA (70 %) pour la plupart. La durée de traitement médiane est de 24 mois. Le décès est le principal motif de cessation du traitement pour 20 % des patients du groupe de l'énalapril et 18 % des patients du groupe sacubitril/valsartan qui n'ont pas terminé l'essai clinique. Les chercheurs ont mis un terme à l'essai clinique au déroulement guidé par les événements à la troisième analyse intermédiaire conformément aux critères d'arrêt selon l'efficacité déterminés au préalable.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le délai de mortalité toutes causes confondues.
- Le délai de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour cause d'IC.
- La variation du score global et du score clinique sommaire (symptômes d'IC et état physique fonctionnel) au Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) dans une période de huit mois. Le KCCQ est un questionnaire sur la qualité de vie liée précisément à l'IC dont le score va de 0 à 100. L'écart minimal d'importance clinique pour le score global est de 5 points.
- Le passage d'une classe fonctionnelle de la NYHA à une autre.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- D'autres paramètres cardiovasculaires : infarctus du myocarde, AVC, mort subite d'origine cardiaque et fibrillation auriculaire.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique est le délai de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour cause d'IC.

### **Efficacité**

- L'association sacubitril/valsartan fait mieux que l'énalapril, dans une mesure statistiquement significative, quant à la mortalité toutes causes confondues (respectivement, 17 % contre 20 %; RRI de 0,84; IC à 95 % de 0,76 à 0,93).
- Les décès d'origine cardiovasculaire sont moins nombreux dans le groupe de sacubitril/valsartan que dans le groupe de l'énalapril (13 % contre 17 %; RRI de 0,80; IC à 95 % de 0,71 à 0,89), et il en va de même des cas de mort subite (6,0 % contre 7,4 %) et de défaillance de la pompe cardiaque (3,5 % contre 4,4 %).
- La différence entre les deux interventions sur le plan du délai de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour cause d'IC est favorable à l'association sacubitril/valsartan (22 %) dans une mesure statistiquement significative comparativement à l'énalapril (27 %) (RRI de 0,80; IC à 95 % de 0,73 à 0,87).
- L'association sacubitril/valsartan ne se démarque pas sur le plan clinique des points de vue de la classe fonctionnelle de la NYHA, du score clinique sommaire au KCCQ (différence moyenne [DM] de 1,6 point) et du score global au KCCQ (DM de 1,9 point).
- L'incidence des autres événements cardiovasculaires d'intérêt (infarctus du myocarde, AVC et fibrillation auriculaire d'apparition récente) est semblable dans les deux groupes d'intervention, sacubitril/valsartan et énalapril.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Dans les groupes de sacubitril/valsartan et de l'énalapril de l'essai clinique PARADIGM-HF, respectivement 81 % et 83 % des patients font état d'un incident indésirable, 46 % et 51 % ont subi un incident indésirable grave et 11 % et 12 % cessent le traitement pour cause d'effets indésirables.
- Outre l'insuffisance cardiaque, les incidents indésirables les plus fréquents sont la toux, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale et l'hypotension (10 % à 18 %).
- L'hypotension est plus fréquente chez les patients traités par sacubitril/valsartan que chez ceux traités par l'énalapril (taux respectif d'incidence ajustée selon l'exposition de 13,2 incidents et de 9,5 incidents par 100 années-patients); cependant, l'incidence d'hypotension grave est semblable dans les deux groupes.
- Le trouble rénal, l'hyperkaliémie et la toux sont plus fréquents dans le groupe de l'énalapril que dans le groupe de sacubitril/valsartan.
- Durant la période à double insu, 19 patients du groupe sacubitril/valsartan et 10 patients du groupe de l'énalapril ont présenté un œdème de Quincke.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan deux fois par jour à un IECA (les deux combinés au traitement de fond) chez des adultes en IC de classe II ou III de la NYHA accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection. L'analyse adopte la perspective du système de santé public canadien et s'inscrit dans un horizon temporel de 20 ans. Elle repose sur un modèle Markov comprenant cinq états de santé : un pour chacune des classes de la NYHA (I à IV par ordre croissant de gravité d'IC) et la mort. Au début de la modélisation, les patients sont soit de la classe II, soit de la classe III. Au fil de la modélisation, sont associés aux patients les couts et les résultats relatifs à l'IC avec baisse de la fraction d'éjection selon l'état de santé en cours. L'amélioration ou la détérioration de l'état de santé des patients se traduit par le passage d'une classe fonctionnelle de la NYHA à une autre. Ce passage d'une classe à une autre dans les années 0 à 3 de la modélisation est déterminé d'après les données de l'étude PARADIGM-HF comparant sacubitril/valsartan et énalapril à la dose de 10 mg deux fois par jour. Dans les années 3 à 20, la répartition des patients dans les diverses classes demeure constante. À chaque état de santé sont attribués un coefficient de pondération d'utilité, un cout et un risque de mortalité ou d'hospitalisation. Les coefficients de pondération d'utilité proviennent des coefficients d'utilité mesurés à l'aide du questionnaire EuroQol 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D) dans l'étude PARADIGM-HF. La mortalité est modélisée selon la mortalité toutes causes confondues par âge de Statistique Canada et les données sur la mortalité cardiovasculaire de l'étude PARADIGM-HF. Les données sur la mortalité cardiovasculaire dans les années 0 à 3 sont fondées sur les décès dénombrés dans l'étude PARADIGM-HF, tandis qu'un modèle de survie est utilisé pour extrapoler les valeurs dans les années 3 à 20. Les taux d'hospitalisation toutes causes confondues dans les années 0 à 3 proviennent de l'étude PARADIGM-HF et l'extrapolation pour les années suivantes se fonde sur un modèle de régression. Le taux d'incidents indésirables de chacun des traitements s'inspire également des résultats de l'étude PARADIGM-HF. L'analyse tient compte du cout d'acquisition des médicaments (traitement principal et traitement de fond), du cout de l'hospitalisation et de la prise en charge mensuelle de l'IC et du cout de la prise en charge des incidents indésirables.

Le fabricant calcule que le RCU de sacubitril/valsartan comparativement à un IECA, les deux associés au traitement de fond, revient à 29 999 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a cerné des aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée :

- L'on ne sait pas vraiment s'il est possible d'appliquer les résultats de l'étude PARADIGM-HF aux patients canadiens en IC en raison de l'incertitude qui règne quant à la validité externe de l'étude.
- L'horizon de 20 ans de la modélisation est problématique au vu du caractère incertain de l'extrapolation à long terme de l'efficacité du traitement et sachant que l'âge moyen de la population canadienne atteinte d'IC est de plus de 75 ans.
- Le caractère approprié des hypothèses au sujet de la répartition des patients dans les classes de la NYHA après l'an 3 et au sujet de l'extrapolation des résultats est incertain.
- Les données et les postulats sur lesquels repose l'estimation de la perte d'AVAQ due à l'hospitalisation sont incertains.
- Il y a surestimation de l'utilisation de ressources dans la prise en charge des incidents indésirables.



- Étant donné que le ramipril est à la fois moins cher et plus utilisé au Canada dans le traitement de l'IC que l'énalapril, il aurait été un IECA comparateur plus approprié.

D'après les analyses effectuées par le PCEM pour pallier les limites énoncées ci-dessus (p. ex., horizon temporel de 10 ans, ajustement en fonction des caractéristiques démographiques des patients, correction des coûts des incidents indésirables, modification de la désutilité rattachée à l'hospitalisation et coût du ramipril plutôt que coût de l'énalapril), le RCUD de sacubitril 97,2 mg/valsartan 102,8 mg comparativement à l'IECA s'élève à 42 787 \$ l'AVAQ.

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Les participants de l'étude PARADIGM-HF sont triés sur le volet. Moins de 60 % des patients sélectionnés ont de fait commencé la phase de traitement; les autres ont été exclus en raison d'un taux de BNP ou de NT-proBNP trop bas. De plus, 20 % des participants à la phase de rodage ont été exclus par la suite, en raison surtout de problèmes de tolérabilité. De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique, les patients répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention ne sont pas représentatifs des personnes traitées pour IC au Canada.
- La majorité des patients (89 %) de l'étude PARADIGM-HF ont une FÉVG de 35 % ou moins au début de l'étude; les preuves au sujet de patients dont la FÉVG est > 35 % à 40 % ou moins sont limitées.
- La proportion de participants provenant d'Amérique du Nord est relativement faible (7 %). Il y a des différences importantes entre la population de l'étude et la population canadienne type sous les angles des caractéristiques de la maladie et des caractéristiques démographiques, du traitement de fond et du recours au traitement de resynchronisation cardiaque et au défibrillateur implantable.
- La majorité des patients (70 %) de l'étude PARADIGM-HF sont dans la classe II de la NYHA au début de l'étude; les preuves sur l'avantage clinique de sacubitril/valsartan sur l'énalapril pour le patient de la classe III ou IV de la NYHA sont restreintes.
- Le Comité a discuté de la possibilité de collecter des données sur le taux d'hospitalisation pour cause d'IC des patients traités par sacubitril/valsartan tout en soulignant les nombreuses variables de confusion qui en rendraient l'utilité incertaine.
- La monographie de sacubitril/valsartan précise que 36 heures doivent s'écouler après l'arrêt de l'IECA avant d'administrer l'association sacubitril/valsartan.
- L'essai clinique PARADIGM-HF est une étude dont le déroulement est fonction des événements, qui a pris fin prématurément conformément au critère d'arrêt déterminé au préalable, fondé sur la survenue du résultat combiné principal ainsi que sur la mortalité cardiovasculaire. Le Comité fait remarquer que les essais cliniques qui se terminent prématurément ont tendance à surestimer l'effet thérapeutique et à sous-estimer les effets néfastes.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'efficacité de sacubitril/valsartan comme traitement de première intention de l'IC n'a pas été évaluée.
- L'innocuité à long terme de sacubitril/valsartan reste à évaluer.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### **Réunion du 17 février 2016**

#### **Absences :**

Trois membres du CCEM sont absents.

#### **Conflits d'intérêts :**

Aucun

#### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.