



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

EMPAGLIFLOZINE

(Jardiance — Boehringer Ingelheim [Canada] Itée)

Indication : Prévention de la mortalité cardiovasculaire liée au diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'empagliflozine à titre de traitement d'appoint à la diétothérapie, à l'exercice et au traitement standard pour réduire l'incidence des décès cardiovasculaires (CV) chez les patients qui présentent un diabète de type 2 (DT2) et une maladie CV établie et qui n'obtiennent pas un équilibre glycémique adéquat, si les critères qui suivent sont réunis :

Critères

- Patients qui ne parviennent pas à maîtriser leur glycémie après un essai de traitement approprié par la metformine.
- Patients présentant des antécédents d'évènements CV tels que définis dans l'essai EMPA-REG OUTCOME.

Motifs de la recommandation :

1. Lors de l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'administration d'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, en association avec le traitement antidiabétique préexistant, à des patients atteints de DT2 et présentant un risque élevé d'évènements CV, a semblé généralement sûre et a réduit la mortalité CV comparativement au placebo. Les effets de l'empagliflozine sur la réduction des infarctus du myocarde (IM), des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des hospitalisations attribuables à une insuffisance cardiaque, des troubles rénaux ou d'autres issues microvasculaires sont peu clairs compte tenu des limites de l'essai EMPA-REG OUTCOME.
2. Le modèle économique présenté par le fabricant indique que le traitement par l'empagliflozine est probablement rentable, et que les limites du modèle sont peu susceptibles de modifier de manière significative l'estimation du rapport cout-utilité différentiel.

À noter :

- Au moment de l'évaluation du cout du traitement par l'empagliflozine, les régimes publics d'assurance médicaments devront tenir compte des répercussions potentielles de la décision de traiter tous les patients présentant un DT2 et des antécédents CV sur la viabilité du système de santé.

- Les antécédents d'évènements CV comprenaient les suivants :
 - antécédents d'IM;
 - coronaropathie touchant au moins deux artères coronaires majeures (indépendamment du statut de revascularisation);
 - coronaropathie avec sténose marquée d'une seule artère coronaire chez un patient ayant obtenu un résultat positif à une épreuve d'effort non éffractive ou ayant reçu son congé de l'hôpital avec un diagnostic d'angor instable établi au cours des 12 mois précédant la date d'admission à l'essai;
 - dernier épisode d'angor instable survenu > 2 mois auparavant, en présence d'une coronaropathie plurivasculaire ou monovasculaire avérée;
 - antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique;
 - artériopathie oblitérante périphérique.

Autres points de discussion :

- Le CCEM a pris acte des limites importantes de la méthodologie de l'essai EMPA-REG OUTCOME, qui comprenaient notamment des définitions des paramètres d'évaluation non conformes aux définitions standards, des modifications du protocole avant et après l'analyse intermédiaire, des préoccupations relatives à la fiabilité des résultats observés et le manque de contrôle des erreurs de type 1. L'essai visait principalement à évaluer l'innocuité et non l'efficacité du traitement, et en conséquence, les membres du CCEM jugent qu'il est nécessaire d'attendre les conclusions d'autres études pour confirmer les résultats de cet essai.
- Même si l'essai a montré une réduction statistiquement significative du paramètre d'évaluation principal composé, plusieurs paramètres secondaires, dont l'IM, l'IM non mortel, l'IM silencieux, l'AVC, l'AVC non mortel, l'accident ischémique transitoire, les chirurgies de revascularisation coronarienne et les épisodes d'angor instable ayant entraîné une hospitalisation, n'ont pas atteint la signification statistique lors de l'analyse exploratoire. L'essai a également démontré une réduction statistiquement significative des hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque; toutefois, compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse, de la définition propre à l'essai de l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et des modifications apportées à cette définition au cours de l'essai, il est impossible de tirer des conclusions quant à la validité des résultats observés.
- Le CCEM note que la population de patients admis à l'étude présentait des antécédents importants d'évènements CV, à savoir une coronaropathie dans 76 % des cas et un AVC dans 23 % des cas. Le Comité précise également que la majorité des patients souffraient de DT2 depuis plus de 10 ans et prenaient déjà au moins deux antihyperglycémifiants avant de participer à l'étude.

Contexte :

L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) dont l'utilisation a été approuvée par Santé Canada comme traitement d'appoint du diabète de type 2, s'ajoutant à la diétothérapie, à l'exercice et au traitement habituel, chez des patients atteints d'une pathologie CV connue et ne maîtrisant pas leur glycémie afin de réduire l'incidence des décès d'origine CV.

L'empagliflozine est présentée en comprimés de 10 mg et de 25 mg. La dose initiale recommandée est de 10 mg, une fois par jour. Cette dose peut être portée à 25 mg une fois par jour si la dose de 10 mg est bien tolérée, mais ne suffit pas pour maîtriser la glycémie.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des essais contrôlés à répartition aléatoire (ECR) portant sur l'empagliflozine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que les observations d'un groupe de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations des patients

Un groupe de patients de l'Association canadienne du diabète a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Les observations de ces patients atteints de DT2 ont été recueillies par sondage et résumées comme suit par le CCEM :

- Un diabète de type 2 insuffisamment maîtrisé peut entraîner de graves complications à long terme comme la cécité, une cardiopathie, des affections rénales, des lésions nerveuses et une dysfonction érectile.
- Le diabète et la stigmatisation qui y est associée peuvent imposer un fardeau psychologique et émotionnel aux patients.
- Les patients souffrant de DT2 espèrent que le traitement leur permettra de maîtriser leur glycémie, mais aussi d'éviter l'hypoglycémie et les complications à long terme. Ils espèrent également, pour la plupart d'entre eux, pouvoir réduire le nombre de médicaments à prendre ou la fréquence des injections d'insuline.

Essais cliniques

La revue systématique a retenu un ECR (EMPA-REG OUTCOME, n = 7 020) à double insu et axé sur les événements visant à évaluer l'innocuité cardiovasculaire (non-infériorité) de l'empagliflozine à une dose quotidienne de 10 mg ou de 25 mg comparativement à un placebo (en plus du traitement standard), chez des patients atteints de DT2 exposés à un risque élevé d'évènements CV. Dans le cadre de cet essai, on a suivi les patients jusqu'à la survenue d'un nombre minimum de 691 évènements définissant le critère composite principal (délai médian de 3,1 ans). Il faut noter que ce critère n'englobait pas la demande de remboursement du fabricant.

Critères d'évaluation

Le PCEM a défini a priori les critères d'évaluation suivants dans le protocole de sa revue systématique. Parmi eux, les discussions ont porté sur ce qui suit :

- le temps écoulé avant un premier décès d'origine CV, AVC ou IM sans issue fatale (excluant l'IM silencieux);
- le temps écoulé avant un premier décès d'origine CV, AVC ou IM sans issue fatale (excluant l'IM silencieux) ou encore avant la première hospitalisation pour angor instable;
- le temps écoulé avant un décès d'origine CV;
- le temps écoulé avant un décès toutes causes confondues;
- le temps écoulé avant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le paramètre d'évaluation principal était défini par le temps écoulé avant un premier décès d'origine CV, IM ou AVC sans issue fatale et comparait les deux groupes combinés ayant reçu de l'empagliflozine au groupe ayant reçu un placebo.

Efficacité

- La proportion de patients ayant présenté un événement d'origine CV grave était plus faible dans les groupes combinés du traitement par l'empagliflozine (premier décès d'origine CV, IM ou AVC sans issue fatale) que dans le groupe placebo (10,5 % contre 12,1 %, respectivement) (risque relatif rajusté [RR ajust.] de 0,86; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,74 à 0,99). L'essai a établi la non-infériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo selon la marge prédéfinie de 1,3 ($p < 0,0001$), mais a aussi mis en évidence une supériorité ($p = 0,019$, test unilatéral).
- Les résultats concernant le délai écoulé avant le premier décès d'origine CV, IM, AVC ou hospitalisation pour angor instable étaient également non inférieurs à ceux du placebo (RR ajust. de 0,89; IC à 95 % de 0,78 à 1,01), mais la supériorité n'a pas été atteinte dans ce cas.
- Moins de décès d'origine CV sont survenus dans le groupe traité par l'empagliflozine que dans le groupe recevant le placebo (3,7 % contre 5,9 %) (RR ajust. de 0,62; IC à 95 % de 0,49 à 0,77). L'analyse exploratoire de la mortalité toutes causes confondues a produit des résultats similaires (RR ajust. de 0,68; IC à 95 % de 0,57 à 0,82).
- L'analyse exploratoire du temps écoulé avant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque a démontré la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo (2,7 % contre 4,1 %, RR ajust. de 0,65; IC à 95 % de 0,50 à 0,85).
- L'analyse exploratoire des autres paramètres d'évaluation secondaires n'a pas atteint la signification statistique, y compris pour l'IM (RR ajust. de 0,87; IC à 95 % de 0,70 à 1,09), l'IM non mortel (RR ajust. de 0,87; IC à 95 % de 0,70 à 1,09), l'IM silencieux (RR ajust. de 1,28; IC à 95 % de 0,70 à 2,33), l'AVC [RR ajust. de 1,18; IC à 95 % de 0,89 à 1,56), l'AVC non mortel (RR ajust. de 1,24; IC à 95 % de 0,92 à 1,67), l'accident ischémique transitoire [RR ajust. de 0,85; IC à 95 % de 0,51 à 1,42), les chirurgies de revascularisation coronaire (RR ajust. de 0,86; IC à 95 % de 0,72 à 1,04), ainsi que pour les hospitalisations dues à un angor instable (RR ajust. de 0,99; IC à 95 % de 0,74 à 1,34).

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Les événements indésirables rapportés dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, qui a duré trois ans, correspondaient à ceux observés lors d'essais antérieurs sur l'empagliflozine.
- Des événements indésirables graves ont été signalés chez 37 % et 39 % des patients traités par l'empagliflozine aux doses respectives de 10 mg et de 25 mg, et chez 42 % des patients recevant le placebo.
- Le pourcentage de patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables était similaire dans le groupe placebo (19 %) et dans les groupes de traitement par l'empagliflozine (18 % et 17 % aux doses de 10 mg et de 25 mg, respectivement).
- Des infections génitales ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par l'empagliflozine (6 %) comparativement au placebo (2 %), et plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

Cout et rentabilité

Le cout du traitement par l'empagliflozine soumis par le fabricant était de 2,6177 \$ par comprimé de 10 mg ou de 25 mg (soit 2,62 \$ par jour, quelle que soit la dose).

Le fabricant a présenté une évaluation économique établie à partir des résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME afin de déterminer la rentabilité d'un traitement associant l'empagliflozine aux soins standards (traitement visant à prendre en charge le diabète et les facteurs de risque CV) par rapport aux soins standards seuls, chez des patients atteints de DT2 et présentant une maladie CV préexistante. L'analyse consistait en une simulation axée sur le patient et prenant en compte la durée de vie de ce dernier (40 ans) ainsi que la perspective du payeur public canadien.

L'analyse de référence du fabricant a permis de prédire que l'ajout de l'empagliflozine au traitement standard était associé à un gain de 0,74 année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour un cout supplémentaire de 4 447 \$, ce qui porte le ratio cout-utilité différentiel (RCUD) à 5 977 \$ par AVAQ. La probabilité que l'empagliflozine soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ était supérieure à 90 %.

Le PCEM a relevé les principales limites suivantes à la présentation de l'évaluation économique du fabricant :

- L'examen clinique effectué dans le cadre du PCEM a relevé un certain nombre de limites méthodologiques liées à l'essai EMPA-REG OUTCOME, telles que le manque de rigueur qui entache la vérification des résultats, le manque de contrôle des erreurs de type 1 et des facteurs de confusion potentiels après la répartition aléatoire. Les limites des données cliniques sur lesquelles se fonde l'analyse économique du fabricant empêchent de confirmer la validité du calcul du rapport cout-efficacité.
- Le choix des distributions statistiques utilisées pour extrapoler les taux d'évènements à long terme définissant les paramètres d'évaluation du modèle d'analyse économique repose sur des considérations relativement subjectives, telles que la plausibilité clinique. Le PCEM a toutefois considéré que les projections de l'estimation de la rentabilité de l'empagliflozine étaient raisonnablement conservatrices.
- Les données de l'essai EMPA-REG OUTCOME reflètent le moment auquel le premier évènement correspondant à chacun des paramètres d'évaluation de l'étude est survenu; par conséquent, les risques associés aux évènements ultérieurs analysés dans le modèle étaient indépendants des évènements antérieurs. Une analyse du scénario a montré que l'empagliflozine était probablement rentable même si on retenait l'hypothèse prudente selon laquelle le médicament ne procure aucun bienfait comparativement au traitement standard sur le plan des évènements ultérieurs, malgré un RCUD plus élevé (environ 24 000 \$ par AVAQ) que dans l'analyse de référence.
- L'analyse présentée n'a pas inclus les frais de majoration et d'exécution d'ordonnances ni le cout des bandelettes utilisées pour mesurer la glycémie dans le calcul du cout total du traitement par l'empagliflozine. On s'attend donc à ce que ces couts, une fois inclus, augmentent légèrement le RCUD de l'empagliflozine par rapport au traitement standard.

Nonobstant les limites méthodologiques de l'essai EMPA-REG OUTCOME et l'incertitude associée à la validité des bienfaits procurés par l'empagliflozine, le PCEM considère qu'il est peu probable que les limites de l'analyse économique modifient de façon importante les

conclusions qui en ont été tirées. Il accepte donc les résultats du scénario de référence du fabricant et conclut à la rentabilité probable de l'empagliflozine pour l'indication à l'étude.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^r Harindra Wijesundera.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Quatre membres du CCEM étaient absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce 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 adhérant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

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

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne un patient particulier ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

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 ou du fabricant du médicament.