



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2017

Médicament	chlorhydrate d'ivabradine (Lancora)
Indication	Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ($\leq 35\%$) chez l'adulte de la classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA), en rythme sinusal et à la fréquence cardiaque au repos ≥ 77 battements par minute, pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation au motif de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, en association avec les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque chronique stable.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication autorisée par Santé Canada
Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés de 5 mg et de 7,5 mg
Date de l'avis de conformité	Le 23 décembre 2016
Fabricant(s)	Servier Canada

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

SOMMAIRE

Introduction

L'insuffisance cardiaque relève de l'incapacité du cœur à fournir un débit sanguin suffisant pour combler les besoins énergétiques (oxygène) de l'organisme en raison d'un trouble structurel ou fonctionnel du remplissage ou de l'éjection ventriculaire de sang. L'on estime à 600 000 le nombre de Canadiens qui en sont atteints et à près de 50 000 le nombre de cas diagnostiqués chaque année. Dans environ la moitié des cas, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) est réduite (c.-à-d. une FÉVG \leq 40 %); c'est pour ce groupe de patients que le corpus de preuves appuyant le traitement est le plus solide. Le taux de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque va de 5 % la première année à 50 % cinq ans après le diagnostic selon la gravité des symptômes, l'état de la fonction cardiaque, l'âge et d'autres facteurs. Les principaux symptômes sont la dyspnée et la fatigue, et il peut y avoir également de la rétention d'eau. Dans leurs observations, les groupes de patients soulignent les lourdes répercussions de la maladie sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients et le fait que la maladie peut les empêcher de travailler, de s'adonner à des activités récréatives ou d'accomplir leurs tâches courantes.

L'ivabradine est un médicament qui réduit la fréquence cardiaque selon un mécanisme d'action différent de celui du bêtabloquant. Il est offert en comprimés pelliculés renfermant 5 mg ou 7,5 mg de chlorhydrate d'ivabradine.

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec FÉVG réduite (\leq 35 %) chez l'adulte de la classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA), en rythme sinusal et à la fréquence cardiaque au repos \geq 77 battements par minute (bpm), pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, en association avec les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque chronique. Selon la monographie du produit qui a reçu l'aval de Santé Canada, le médicament est à utiliser chez le patient dont l'état est stable sur le plan clinique en association avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque comme un bêtabloquant, un antagoniste de l'aldostérone et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). La posologie initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour par la voie orale; après deux semaines de traitement, on peut adapter la posologie en fonction de la fréquence cardiaque obtenue jusqu'au maximum de 7,5 mg deux fois par jour.

Indication à l'étude
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (\leq 35 %) chez l'adulte de la classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA), en rythme sinusal et à la fréquence cardiaque au repos \geq 77 battements par minute, pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, en association avec les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque chronique.
Critères de remboursement demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ivabradine en comprimés de 5 mg et de 7,5 mg dans le traitement

de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec FÉVG réduite ($\leq 35\%$) chez l'adulte de la classe NYHA II ou III, en rythme sinusal et à la fréquence cardiaque au repos ≥ 77 bpm, pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, en association avec les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque chronique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Une étude est conforme aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. L'essai clinique Systolic Heart Failure Treatment with the I_f inhibitor Ivabradine Trial (SHiFT, N = 6 558) est une étude de phase III au déroulement dicté par les événements, multicentrique (677 centres), multinationale (37 pays), à double insu, comparative avec placebo, à répartition aléatoire, conçue pour évaluer la supériorité de l'ivabradine sur le placebo. Les participants à cette étude menée principalement dans des pays d'Europe de l'Est sont des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classes NYHA II à IV) présentant un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche avec FÉVG de 35 % tout au plus. Les patients admissibles sont des adultes en rythme sinusal et à la fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm, mesurée par électrocardiographie à 12 dérivations après cinq minutes de repos lors de deux consultations consécutives avant la randomisation.

L'étude SHiFT compte des participants dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 bpm, alors que l'indication autorisée par Santé Canada — et celle pour laquelle le fabricant demande le remboursement de son médicament — est le traitement de l'insuffisance cardiaque lorsque la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm. Donc, le PCEM dans sa revue systématique se concentre sur le sous-groupe établi au préalable de participants de l'étude SHiFT dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm (n = 3 357), tiré de l'ensemble des participants répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention et du groupe des participants soumis à l'évaluation de l'innocuité. Les interventions étudiées dans cet essai clinique sont l'ivabradine en comprimés pelliculés aux doses de 2,5 mg (un demi-comprimé de 5 mg), de 5 mg et de 7,5 mg par la voie orale deux fois par jour en association avec le traitement standard de l'insuffisance cardiaque (p. ex., IECA ou ARA, bêtabloquant et antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes [ARM]) et le placebo (comparateur). À quelques exceptions près, les traitements concomitants sont autorisés. L'étude comprend une période de rodage de deux semaines, une période d'adaptation posologique de quatre semaines et une période de suivi du traitement dictée par les événements allant jusqu'à 52 mois. La durée médiane du traitement et du suivi est respectivement d'environ 21 mois et 22 mois pour les deux groupes d'intervention.

L'âge moyen des patients du sous-groupe à la fréquence cardiaque ≥ 77 bpm est de ■ ans (écart type de ■), ■ d'entre eux ont moins de 65 ans et ■ ont 75 ans ou plus. La majorité des patients sont ■ et ■, avec des antécédents de ■. Presque tous les patients sont ■ et pour ■ des patients, l'origine est ischémique. La fréquence cardiaque médiane au repos est de ■ et ■ des patients ont une FÉVG moyenne allant de $> 30\%$ à $\leq 35\%$ (■ des patients ont une FÉVG $\leq 30\%$). La majorité des patients sont traités comme suit : ■. Environ ■ des patients sont traités par un bêtabloquant à la dose quotidienne souhaitée et ■ le sont à $\geq 50\%$ de la dose quotidienne souhaitée.

Le principal résultat d'intérêt de l'étude SHIFT est un résultat composite regroupant la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les paramètres d'intérêt secondaire sont la mortalité toutes causes confondues, la mortalité d'origine cardiovasculaire, la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque, l'hospitalisation toutes causes confondues, l'hospitalisation pour un motif cardiovasculaire et l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les principaux aspects qui limitent la portée de l'essai clinique sont l'absence de stratification à la randomisation en fonction de la fréquence cardiaque, l'absence de contrôle des erreurs ou d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques des paramètres, des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité, et les différences entre les centres participant à l'essai clinique et le contexte canadien sur le plan des caractéristiques des patients et des modes de pratique (par exemple, l'âge moyen des patients et le recours au traitement standard optimal de l'insuffisance cardiaque chronique).

Efficacité

Dans le sous-groupe de patients déterminé au préalable dont la fréquence cardiaque initiale est ≥ 77 bpm, les incidents relevant du principal paramètre composite d'intérêt (mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'aggravation d'insuffisance cardiaque) sont moins nombreux dans le groupe de l'ivabradine que dans le groupe du placebo (27,4 % versus 34,2 %), l'ivabradine exerçant un effet thérapeutique statistiquement significatif (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,75; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,67 à 0,85; $P < 0,0001$). L'effet est statistiquement significatif pour les deux éléments du résultat composite d'intérêt, à savoir la mortalité cardiovasculaire (15,4 % versus 18,4 %, RRI de 0,81; IC à 95 % de 0,69 à 0,96; $P = 0,0137$) et l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (18,0 % versus 24,6 %, RRI de 0,69; IC à 95 % de 0,59 à 0,80; $P < 0,0001$). La différence entre les groupes d'intervention est également statistiquement significative sur le plan de certains paramètres d'intérêt secondaire, dont les décès toutes causes confondues (en nombre moindre) (17,2 % versus 20,6 %, RRI de 0,81; IC à 95 % de 0,69 à 0,94; $P = 0,0074$), les décès dus à l'insuffisance cardiaque (4,0 % versus 6,3 %, RRI de 0,61; IC à 95 % de 0,45 à 0,83; $P = 0,0017$), les hospitalisations toutes causes confondues (40,3 % versus 45,8 %, RRI de 0,82; IC à 95 % de 0,74 à 0,91; $P = 0,0002$) et les hospitalisations pour un motif cardiovasculaire (32,2 % versus 38,1 %, RRI de 0,79; IC à 95 % de 0,71 à 0,89; $P < 0,0001$) respectivement dans le groupe de l'ivabradine et le groupe du placebo. Il n'y a pas de différence notable entre les groupes d'intervention sur le plan des autres paramètres cardiovasculaires secondaires, à savoir la mort subite d'origine cardiaque, l'infarctus du myocarde mortel ou non mortel, l'accident vasculaire cérébral et la fibrillation auriculaire d'apparition nouvelle. Il importe de noter que ces résultats proviennent d'une analyse par sous-groupe déterminée au préalable sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques. Bien que le risque d'erreur de type 1 demeure, la validité des résultats en ce qui a trait au sous-groupe d'intérêt dans la présente revue systématique du PCEM (c.-à-d. fréquence cardiaque ≥ 77 bpm) est renforcée par le fait que le sous-groupe a été déterminé au préalable et par la plausibilité biologique de l'effet d'interaction.

Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique estime que plus de 50 % (probablement de 50 % à 75 %) des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique seront traités en pratique clinique par un bêtabloquant à une dose quotidienne correspondant à ≥ 50 % de la dose optimale. Les doses de bêtabloquant dans le sous-groupe de l'étude SHIFT dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm correspondent à divers pourcentages de la dose optimale. Les résultats d'une analyse par sous-groupes établis en rétrospective en fonction de quatre catégories de pourcentage de la dose

quotidienne souhaitée du bêtabloquant (c.-à-d. < 25 %, ≥ 25 % à < 50 %, ≥ 50 % à < 100 % et ≥ 100 %) donnent à penser que [REDACTED]

[REDACTED] Encore là, ces résultats sont ceux d'une analyse par sous-groupes rétrospective sans contrôle pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques. La tendance observée et la concordance des résultats avec les résultats des analyses de sous-groupe déterminées au préalable en fonction d'une dose quotidienne correspondant à ≥ 50 % de la dose cible appuient ces constatations. Néanmoins, le risque d'un effet dû au hasard persiste. Les sous-groupes déterminés au préalable en fonction d'une dose de bêtabloquant correspondant à ≥ 50 % de la dose quotidienne souhaitée et en fonction d'une dose de bêtabloquant correspondant à < 50 % de la dose quotidienne souhaitée illustrent qu'il y a [REDACTED]

[REDACTED] Ces résultats soutiennent la suggestion que [REDACTED]

[REDACTED] comme le démontrent les quatre catégories de pourcentages de la dose quotidienne optimale de bêtabloquant (c.-à-d. < 25 %, ≥ 25 % à < 50 %, ≥ 50 % à < 100 % et ≥ 100 %).

Effets néfastes

Durant l'essai clinique SHIFT, [REDACTED] des patients du groupe de l'ivabradine et [REDACTED] des patients du groupe du placebo ont subi des incidents indésirables apparus au traitement. Les plus fréquents de ces incidents sont l'insuffisance cardiaque, la bradycardie (symptomatique ou asymptomatique), la fibrillation auriculaire et la pression artérielle mal maîtrisée. Pour ce qui est des incidents indésirables graves, [REDACTED] des patients du groupe de l'ivabradine et [REDACTED] des patients du groupe du placebo en subissent. Les incidents indésirables graves les plus fréquents sont l'insuffisance cardiaque et [REDACTED]. Le pourcentage de patients qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables est du même ordre dans le groupe de l'ivabradine ([REDACTED]) et le groupe du placebo ([REDACTED]), et la mort subite, [REDACTED] sont les motifs les plus courants d'arrêt du traitement.

Les effets néfastes notables plus fréquents dans le groupe de l'ivabradine que dans le groupe du placebo sont [REDACTED]

Place du médicament dans le traitement

Selon le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique, environ 10 % à 15 % des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ont une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm en dépit du traitement recommandé. Le groupe de patients dont il est question dans la revue systématique, soit ceux dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm en dépit du traitement recommandé, correspondrait ainsi à moins de 10 % à 15 % de la population canadienne atteinte d'insuffisance cardiaque. Le taux de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque va de 5 % la première année à 50 % cinq ans après le diagnostic selon la gravité des symptômes, l'état de la fonction cardiaque, l'âge et d'autres facteurs. Par exemple, la mortalité toutes causes confondues dans le groupe du placebo de l'étude SHIfT est de 17 % à 30 mois. Avant l'arrivée sur le marché des ARM et de l'association médicamenteuse sacubitril/valsartan (Entresto), il était difficile de faire baisser le haut taux de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque.

Dans leur guide de pratique clinique, la Société canadienne de cardiologie comme l'American Heart Association voient des avantages potentiels à l'ivabradine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, symptomatiques, en rythme sinusal, à la fraction d'éjection réduite et dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 bpm et qui sont traités par un IECA ou un ARA et un bêtabloquant. Le clinicien expert consulté ainsi que Swedberg et ses collègues notent que, conformément à son emploi dans l'étude SHiFT, l'ivabradine est considérée comme un traitement complémentaire non pas comme un substitut du bêtabloquant. Fait important, l'évaluation et la prise en charge du patient (IECA ou ARA, bêtabloquant à la dose maximale tolérée et ARM) devraient être conformes à ce qui est préconisé dans les guides de pratique clinique.

L'autre option thérapeutique pour le patient qui demeure symptomatique en dépit d'une trithérapie optimale est de remplacer l'IECA ou l'ARA par l'association sacubitril/valsartan, à l'instar de ce qu'a fait l'essai clinique PARADIGM-FH. La seule différence, c'est que l'essai n'exigeait pas que les patients soient traités par un ARM au moment de la sélection (en fait, seulement 50 % des patients prenaient un ARM). Le clinicien expert souligne un avantage important de l'ivabradine, à savoir que, contrairement à l'association sacubitril/valsartan, il n'a que peu d'effet sur la pression artérielle (vasodilatation); cet aspect de la pression artérielle réduit souvent les possibilités dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Somme toute, le clinicien expert consulté juge que l'ivabradine représente une option viable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez le patient dont la pression artérielle est limitée et la fréquence cardiaque ≥ 77 bpm. Pour assurer la conformité au critère de fréquence cardiaque précisé dans l'indication de l'ivabradine autorisée par Santé Canada, le médecin devrait documenter la fréquence cardiaque de son patient au moyen d'un électrocardiogramme comme il est fait dans l'étude SHiFT.

Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur un essai clinique de phase III, à double insu, à répartition aléatoire, comparatif avec placebo, conçu pour évaluer la supériorité de l'ivabradine sur le placebo chez des patients à la fréquence cardiaque ≥ 70 bpm. Au vu de la demande de remboursement et de l'indication autorisée par Santé Canada, la revue se concentre sur les résultats ayant trait à un sous-groupe de patients de l'étude SHiFT (ceux dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm; N = 3 357). Il y a une différence statistiquement significative entre l'ivabradine et le placebo sous l'angle du principal paramètre composite d'intérêt, formé de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (RRI de 0,75; IC à 95 % de 0,67 à 0,85) pour ce qui est du sous-groupe de patients à la fréquence cardiaque ≥ 77 bpm. L'effet est statistiquement significatif pour les deux éléments du résultat composite d'intérêt, à savoir la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Quoique les résultats, qui découlent d'analyses d'un sous-groupe de la population globale de l'étude, soient de portée limitée en raison de la multiplicité des analyses statistiques sans contrôle de l'erreur et de l'absence de stratification à la randomisation en fonction de la fréquence cardiaque, leur validité est renforcée par le fait que le sous-groupe a été déterminé au préalable, par la plausibilité biologique de la relation entre la fréquence cardiaque et l'effet thérapeutique, par la grande taille de l'échantillon et par la cohérence des résultats pour les divers paramètres d'intérêt de l'étude. D'autres analyses par sous-groupes en fonction du pourcentage de la dose quotidienne optimale de bêtabloquant indiquent que l'effet thérapeutique de l'ivabradine diminue avec l'augmentation du pourcentage la dose quotidienne optimale. Toutefois, ces résultats sont ceux d'une analyse par sous-groupes rétrospective sans contrôle pour tenir compte de la

multiplicité des analyses statistiques. La tendance observée et la concordance des résultats avec les résultats des analyses de sous-groupe déterminées au préalable en fonction d'une dose quotidienne correspondant à ≥ 50 % de la dose cible appuient ces constatations. Néanmoins, le risque d'observer une variation due au seul effet du hasard demeure. L'étude SHIfT s'est déroulée principalement dans des centres de l'Europe de l'Est et dans quelques centres seulement en Amérique du Nord; elle ne compte que 30 patients Canadiens de 10 centres dans toute sa population (c.-à-d. fréquence cardiaque ≥ 70 bpm). L'on ne sait pas vraiment combien de patients Canadiens sont inclus dans le sous-groupe d'intérêt (c.-à-d. fréquence cardiaque ≥ 77 bpm). Les différences entre les pays en ce qui a trait aux caractéristiques des patients et au mode de pratique (par exemple, âge des patients, recours au traitement standard optimal de l'insuffisance cardiaque chronique et définition de l'hospitalisation) peuvent influencer sur la possibilité d'appliquer les résultats dans le contexte canadien.

L'ivabradine est associée à une fréquence accrue de bradycardie (symptomatique ou asymptomatique) et d'apparition de phosphène comparativement au placebo; les groupes d'intervention sont semblables pour ce qui est des autres incidents indésirables. Des études devront creuser la question de l'innocuité à long terme de ce nouveau médicament, premier de sa classe.

