

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO — NOVARTIS PHARMA CANADA)**

Indication : Insuffisance cardiaque, classe NYHA II ou III

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du traitement par sacubitril/valsartan pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association afin de réduire la fréquence des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque, sous réserve des conditions suivantes.

#### **Conditions de remboursement**

1. Patient présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (< 40 %).
2. Patient présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association, malgré la prise d'une dose stable d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, en combinaison avec un bêtabloquant et d'autres traitements recommandés, y compris un antagoniste de l'aldostérone, pendant au moins quatre semaines (si le patient tolère le traitement).
3. Patient ayant un taux plasmatique de peptide natriurétique de type B (BNP)  $\geq 150$  pg/ml ou un taux du fragment N-terminal du BNP (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/ml; ou patient ayant un taux plasmatique de BNP  $\geq 100$  pg/ml ou un taux de NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml et qui a déjà été hospitalisé à cause de l'insuffisance cardiaque au cours des 12 mois précédents.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	mars 2021
Longueur du rapport :	13 pages

**Avis de non-responsabilité :** 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'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle 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.

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.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

# SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : Insuffisance cardiaque, classe NYHA II ou III

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 18 mars 2016.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du traitement par sacubitril/valsartan pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFEr) chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association, afin de réduire la fréquence des décès d'origine cardiovasculaire (CV) et des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque, sous réserve des conditions suivantes.

## Conditions de remboursement

1. Patient présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FÉVG) (< 40 %).
2. Patient présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association, malgré la prise d'une dose stable d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II), en combinaison avec un bêtabloquant et d'autres traitements recommandés, y compris un antagoniste de l'aldostérone, pendant au moins quatre semaines (si le patient tolère le traitement).
3. Patient ayant un taux plasmatique de peptide natriurétique de type B (BNP)  $\geq 150$  pg/ml ou un taux du fragment N-terminal du BNP (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/ml; ou patient ayant un taux plasmatique de BNP  $\geq 100$  pg/ml ou un taux de NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml et qui a déjà été hospitalisé à cause de l'insuffisance cardiaque au cours des 12 mois précédents.

## Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique randomisé (ECR) à double insu (PARADIGM-HF; n = 8 442) montre que le traitement par sacubitril/valsartan réduit le risque de mortalité CV ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque de 20 %, comparativement à l'énalapril (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,80; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,73 à 0,87). Les patients admis à l'essai PARADIGM-HF ont reçu des doses stables d'un IECA ou d'un ARA, en combinaison avec un bêtabloquant, et généralement, un antagoniste de l'aldostérone.
2. Un ECR à double insu (PIONEER-HF; n = 887) a recruté une population mixte de patients atteints d'ICFEr qui avaient déjà reçu un traitement par IECA ou ARA et de patients qui n'en avaient jamais reçu. Les patients étaient hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque aigüe décompensée et leur état hémodynamique pendant l'hospitalisation était stable. Le traitement par sacubitril/valsartan, mis en route pendant l'hospitalisation, a entraîné une réduction du principal critère d'évaluation, à savoir la variation proportionnelle moyenne dans le temps (entre les semaines 4 et 8) du taux de NT-proBNP par rapport à la valeur initiale, comparativement à l'énalapril, pendant la période de traitement à double insu de huit semaines. Toutefois, les résultats cliniques, notamment ceux ayant de l'importance pour les patients, comme les événements CV, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la mortalité, ont été analysés en tant que critères composés de nature exploratoire, certains à postériori, et ce, sans ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, l'essai ne démontre pas que la mise en route du traitement par sacubitril/valsartan pendant l'hospitalisation permet d'améliorer les résultats cliniques chez les patients qui n'ont jamais reçu d'IECA ou d'ARA, comparativement à l'énalapril.
3. La nouvelle analyse de l'ACMTS qui a examiné le modèle cout/utilité présenté par le promoteur lors de la demande d'examen initiale fait état d'un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 42 787 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le traitement par sacubitril/valsartan, par rapport au ramipril, chez les patients recevant une dose stable d'IECA ou d'ARA. Lors de la demande de reconsidération, l'ACMTS n'a pas pu déterminer le rapport cout/efficacité du traitement par sacubitril/valsartan chez les patients qui n'ont jamais reçu d'IECA ou d'ARA et dont l'état est stable après une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, en raison des limites non résolues de l'évaluation économique tenant à la structure du modèle et au manque de données cliniques comparatives robustes.

## Considérations de mise en œuvre

- Le CCEM mentionne que l'accessibilité au dosage du BNP et du NT-proBNP varie selon la province ou le territoire, ce qui peut avoir des conséquences sur la mise en œuvre d'un critère clinique reposant sur les taux de ces peptides.

## Points de discussion

- Bien que l'essai PARADIGM-HF fasse état de bienfaits statistiquement significatifs sur le plan de la mortalité toutes causes confondues et des décès d'origine CV, le traitement par sacubitril/valsartan n'entraîne pas d'amélioration statistiquement significative en ce qui concerne l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'apparition récente d'une fibrillation auriculaire ou les changements de classe fonctionnelle NYHA au fil du temps.
- Dans l'essai PARADIGM-HF, les patients ont été soumis à une sélection rigoureuse. Moins de 60 % des patients soumis à la sélection ont commencé la phase de traitement, la plupart en ont été exclus à cause de taux faibles de BNP ou de NT-proBNP. En outre, 20 % des patients ayant commencé la période de rodage ont été exclus, principalement en raison de problèmes de tolérabilité. Le CCEM a pris note des commentaires d'un clinicien expert indiquant que la population randomisée de l'essai n'est pas représentative de celle des patients atteints d'insuffisance cardiaque actuellement traités au Canada.
- Une proportion relativement faible de patients a été recrutée en Amérique du Nord (7 %). On note d'importantes différences entre la population de l'essai et la population canadienne typique en ce qui a trait aux caractéristiques pathologiques et démographiques, aux traitements de fond, à l'usage d'un traitement de resynchronisation cardiaque et de défibrillateurs cardioverters implantables.
- La plupart des patients de l'essai PARADIGM-HF (89 %) présentaient une FÉVG de 35 % ou moins au départ. Les données sont limitées chez les patients ayant une FÉVG de 35 % à 40 %.
- La plupart des patients de l'essai PARADIGM-HF (70 %) présentaient au départ une insuffisance cardiaque de classe NYHA II. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, moins de données probantes étayaient le bénéfice clinique du traitement par sacubitril/valsartan, comparativement à l'énalapril.
- Les patients recrutés à l'essai PARADIGM-HF devaient avoir un taux plasmatique de BNP  $\geq 150$  pg/ml ou un taux de NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml, sauf dans le cas où ils avaient été hospitalisés à cause de l'insuffisance cardiaque dans l'année précédente, auquel cas ces taux pouvaient être respectivement  $\geq 100$  pg/ml et à  $\geq 400$  pg/ml.
- Le CCEM examine la possibilité de recueillir des données sur les taux d'hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant déjà reçu un traitement par sacubitril/valsartan, tout en notant l'utilité incertaine de l'information recueillie en raison des nombreux facteurs de confusion.
- Le CCEM fait remarquer que, selon la monographie, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon de l'IECA et le début du traitement par sacubitril/valsartan.
- L'essai PARADIGM-HF, dont le déroulement était dicté par les événements, a été arrêté prématurément sur la base des paramètres d'arrêt prédéfinis pour le critère d'évaluation principal composé et la mortalité CV. Le CCEM mentionne que les essais auxquels il est mis fin de façon précoce sous-estiment souvent les effets thérapeutiques et surestiment les effets indésirables.
- La demande de reconsidération portant sur le traitement par sacubitril/valsartan sollicitait un élargissement des critères de remboursement visant à inclure l'instauration d'un traitement par sacubitril/valsartan chez les patients dont l'état est stable après une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque même s'ils n'ont pas été traités auparavant par un IECA ou un ARA. L'essai PIONEER-HF comporte plusieurs limites, notamment le fait de ne pas être conçu ou analysé dans le but précis d'évaluer les effets comparatifs du traitement par sacubitril/valsartan sur les résultats cliniques (p. ex., mortalité, événements CV, QVLS) dans la sous-population de patients faisant l'objet de la demande de remboursement, à savoir des patients dont l'état est stable après une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et qui n'ont jamais été traités auparavant par un IECA ou un ARA. À cause de ces limites, le CCEM n'a pu déterminer si l'instauration d'un traitement par sacubitril/valsartan à la place d'un IECA ou d'un ARA se traduit par une amélioration des résultats dans cette sous-population de patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite.
- Dans la demande de reconsidération, le promoteur indique que l'instauration d'un traitement par sacubitril/valsartan chez des patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA pendant leur hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque conférerait d'autres avantages au regard de la surveillance de ces patients, de leur transition plus harmonieuse vers le milieu extrahospitalier, mais aussi de l'innocuité, un argument réfuté par le CCEM sur la base des données probantes examinées.

- Le principal critère d'évaluation de l'essai PIONEER-HF est la variation proportionnelle moyenne dans le temps du taux de NT-proBNP entre les semaines 4 et 8 par rapport à la valeur initiale. Bien que des changements du taux de NT-proBNP au cours d'une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée aient été associés à une réduction de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque et du nombre de réadmissions, il n'a pas été démontré que les traitements ciblant le NT-proBNP améliorent systématiquement les résultats. La validité du taux de NT-proBNP en tant qu'indicateur de substitution de la mortalité et des résultats CV, ainsi que la pertinence clinique de la baisse des taux de NT-proBNP observée dans l'essai PIONEER-HF, demeurent donc incertaines.
- Même si, dans l'essai PIONEER-HF, le traitement par sacubitril/valsartan pendant 8 semaines semble être associé à un nombre inférieur de réadmissions à l'hôpital pour cause d'insuffisance cardiaque, par rapport à l'énalapril (8,0 % avec l'association sacubitril/valsartan et 13,8 % avec l'énalapril), le CCEM n'a pu conclure que ce résultat est attribuable aux effets du traitement par sacubitril/valsartan compte tenu des limites liées sur le plan de l'essai et à l'analyse statistique. L'essai PIONEER-HF n'a pas été conçu dans le but précis d'évaluer ce critère clinique. Les réadmissions à l'hôpital pour cause d'insuffisance cardiaque ont été considérées comme une composante de deux critères d'évaluation cliniques distincts, mais similaires, le critère d'évaluation composé des événements graves regroupant quatre composantes, et le critère d'évaluation composé de l'ensemble des événements regroupant sept composantes. En outre, les analyses de ces critères d'évaluation et de leurs composantes sont décrites comme étant de nature exploratoire dans le plan d'analyse statistique de l'essai, et ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité. Ainsi, la fiabilité des données venant appuyer l'utilité du traitement par sacubitril/valsartan pour réduire la fréquence des réadmissions à l'hôpital pour cause d'insuffisance cardiaque chez des patients n'ayant jamais été traités par un IECA ou un ARA est considérée comme faible.
- Le CCEM délibère sur les résultats de l'essai TRANSITION-HF (n = 991), un ECR connexe de phase IV qui visait principalement à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement par sacubitril/valsartan selon qu'il est instauré avant ou après le congé de l'hôpital chez des patients atteints d'ICFÉr dont la cause de l'hospitalisation était l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Les limites de cet essai tenant à sa validité interne (devis ouvert, déséquilibre sur le plan des caractéristiques initiales des patients, possibilité de biais de déclaration), à sa validité externe (les patients admis à l'essai ne sont pas forcément représentatifs de ceux vus dans la pratique clinique), aux analyses exploratoires de l'efficacité et à la pertinence incertaine de la sous-population de patients n'ayant jamais été traités par un IECA ou un ARA (constituant environ 24 % des patients recrutés) ont empêché le CCEM de tirer des conclusions quant aux résultats susceptibles d'éclairer la demande de remboursement.

## Contexte

L'association sacubitril/valsartan se présente sous la forme d'un complexe de sodium hydraté renfermant deux ingrédients actifs, le sacubitril, premier représentant de la classe des inhibiteurs de la néprilysine, et le valsartan, un ARA. Cette association est indiquée dans le traitement de l'ICFÉr de classe NYHA II ou III afin de réduire la fréquence des décès de cause CV et des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque. Elle est offerte sous la forme de comprimés de sacubitril/valsartan aux teneurs fixes suivantes : 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg. La posologie initiale recommandée chez la plupart des patients est d'un comprimé de 49 mg de sacubitril et 51 mg de valsartan, administré deux fois par jour par voie orale, suivie d'une augmentation des doses toutes les deux à quatre semaines selon la tolérance du patient, jusqu'à l'atteinte de la posologie cible de 97 mg de sacubitril et 103 mg de valsartan deux fois par jour.

## Historique de l'examen du médicament

L'association sacubitril/valsartan a déjà fait l'objet d'un examen par l'ACMTS dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque et a reçu une recommandation, assortie de critères et de conditions, de la part du CCEM, qui préconisait son remboursement dans le traitement de l'ICFÉr de classe NYHA II ou III en vue de réduire la fréquence des décès d'origine CV et des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (mars 2016).

La revue systématique initiale du traitement par sacubitril/valsartan réalisée par l'ACMTS incluait l'ECR PARADIGM-HF, un essai pivot venant appuyer l'autorisation de commercialisation du médicament au Canada ainsi que la recommandation de remboursement émise par le CCEM.

Cette demande de reconsidération se fonde sur des données cliniques supplémentaires portant sur les effets comparatifs des traitements par sacubitril/valsartan et énalapril chez des patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA, et dont l'état est stable au cours d'une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée.

À la lumière de ces nouvelles données cliniques, le promoteur a demandé l'ajout de la condition suivante aux critères existants : instauration du traitement par sacubitril/valsartan chez les patients dont l'état est stable après une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée même s'ils n'ont jamais été traités par un IECA ou un ARA.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le CCEM a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR et d'études complémentaires sur l'association sacubitril/valsartan et une critique des évaluations pharmacoéconomiques du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires de cliniciens experts dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects importants pour les patients.

### Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, représentant la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (Cœur + AVC), a transmis des commentaires au sujet de l'examen initial du traitement par sacubitril/valsartan. Les informations ont été recueillies par l'entremise d'un sondage en ligne distribué sur les médias sociaux, le site Web de Cœur + AVC, et par courriel à des patients et des aidants.

La Fondation HeartLife a fourni des commentaires au sujet de la demande de reconsidération du traitement par sacubitril/valsartan. Les points de vue des patients ont été recueillis à l'aide d'ateliers virtuels entre collègues, de publications évaluées par un comité de lecture, d'une table ronde en présentiel et d'entretiens menés auprès de patients et d'aidants. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- L'insuffisance cardiaque 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.
- Les patients décrivent l'essoufflement, la fatigue extrême, l'hypotension, les étourdissements, l'œdème et les ballonnements comme des symptômes notables de l'insuffisance cardiaque, ayant des répercussions négatives sur leur vie quotidienne. Les patients éprouvent des troubles du sommeil, le besoin de se reposer fréquemment entre les tâches quotidiennes, et des effets négatifs sur leur santé mentale comme l'anxiété, la dépression ou la baisse des capacités cognitives. Les aidants de patients atteints d'insuffisance cardiaque décrivent aussi les importantes répercussions de la maladie sur la vie de famille et ses effets néfastes sur leur propre santé physique et mentale.
- Les groupes de défense des intérêts des patients reconnaissent qu'il existe de nombreux médicaments permettant de traiter l'insuffisance cardiaque et que ceux-ci se révèlent plutôt efficaces dans la prise en charge de cette maladie. Toutefois, la prise en charge demeure sous-optimale chez certains patients, et certains effets indésirables sont intolérables. Ils soulignent également l'importance primordiale de pouvoir accéder aux traitements et les utiliser à un stade précoce.
- Les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont exprimé le souhait d'obtenir des traitements qui améliorent la maîtrise des symptômes, la qualité de vie et réduisent leur risque d'hospitalisation et de décès. Ils accordent également la priorité à l'accès aux médicaments et aux services de soins de santé en général, et ce, à une phase plus précoce de l'évolution de leur maladie.

### Essais cliniques

#### *Demande d'examen initiale*

La revue clinique de l'ACMTS porte sur un essai de supériorité comparatif avec traitement de référence, randomisé et à double insu (PARADIGM-HF, n = 8 442). Cet essai compare l'innocuité et l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan et de l'énalapril chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ( $\leq 40\%$  ou  $\leq 35\%$ ) de classe fonctionnelle NYHA II à IV, et traités par un IECA ou un ARA en combinaison avec un bêtabloquant (sauf en cas de contreindication). Tous les patients admis à l'essai devaient répondre aux critères établis pour les taux plasmatiques de BNP ou de NT-proBNP et prendre successivement l'énalapril et l'association sacubitril/valsartan aux doses cibles durant deux périodes de rodage. Les patients qui ne toléraient pas les médicaments à l'étude passaient à la période de traitement assigné au hasard à double insu durant laquelle, un groupe recevait l'énalapril à 10 mg deux fois par jour, et l'autre, l'association de sacubitril à 97 mg/valsartan à 103 mg deux fois par jour. Les patients continuaient de prendre leurs médicaments antérieurs contre l'insuffisance cardiaque (sauf si ce médicament était un IECA ou un ARA).

L'âge moyen des patients était de 64 ans, la FÉVG moyenne de 29 %, 70 % étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II et 78 % des patients étaient des hommes. La durée médiane du traitement était de 24 mois. Le principal motif d'arrêt de l'étude a été le décès qui est survenu chez 20 % des patients dans le groupe énalapril et chez 18 % dans le groupe sacubitril/valsartan. L'essai, dont le déroulement était dicté par les événements, a été arrêté au cours de la troisième analyse intermédiaire conformément aux critères d'arrêt prédéfinis pour l'efficacité.

L'essai PARADIGM-HF est un essai dicté par les événements, dont la puissance nécessaire pour y mettre fin a été estimée à 2 410 événements (décès CV ou hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque). L'essai a été arrêté prématurément sur la base des paramètres prédéfinis pour le critère d'évaluation principal composé et la mortalité CV; l'analyse des résultats a été effectuée par un statisticien indépendant. L'erreur de type I globale a été contrôlée dans toutes les analyses intermédiaires et pour les critères d'évaluation principal et secondaires. Plusieurs critères exploratoires et sous-groupes ont été soumis aux analyses statistiques, mais les procédures requises pour tenir compte de la multiplicité n'ont pas été utilisées. L'essai était conçu pour sélectionner une population enrichie de patients sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion appliqués, ce qui en limite la validité externe. De même, les critères d'admissibilité étaient restrictifs et ont probablement permis d'inclure seulement un sous-ensemble des patients qui seraient considérés comme candidats au traitement par sacubitril/valsartan. L'essai n'a pas évalué l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, il sous-estime probablement la fréquence des événements indésirables compte tenu de son arrêt prématuré et il a exclu les patients ne tolérant pas certaines doses des médicaments à l'étude pendant la phase de rodage. Le profil d'innocuité à long terme du traitement par sacubitril/valsartan nécessite une évaluation supplémentaire.

### *Nouvelle demande*

La revue réalisée par l'ACMTS dans le cadre de la demande de reconsidération inclut une seule étude, l'essai PIONEER-HF (n = 887). Il s'agit d'un ECR de phase III, comparatif avec traitement de référence, à double insu, conçu pour évaluer l'effet de l'instauration d'un traitement par sacubitril/valsartan ou par l'énalapril durant l'hospitalisation de patients dont l'état a été stabilisé après leur admission pour une insuffisance cardiaque aigüe décompensée avec fraction d'éjection réduite (FÉVG  $\leq$  40 %). Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'association sacubitril/valsartan (24/26, 49/51 ou 97/103 mg) deux fois par jour, l'autre recevant l'énalapril (2,5, 5,0 ou 10 mg) deux fois par jour, dans les 10 jours suivant leur admission à l'hôpital à cause de l'insuffisance cardiaque aigüe décompensée. Les doses des médicaments ont été augmentées graduellement jusqu'à l'atteinte de la posologie cible ou maximale, selon la tolérance du patient et à la suite de la décision du chercheur. L'étude était divisée en une phase de 8 semaines à double insu, suivie d'une phase de 4 semaines sans insu. Environ 20 % des patients dans les deux groupes ont arrêté le traitement à l'étude durant la phase à double insu, principalement à cause d'effets indésirables et sur décision du patient.

Les pourcentages de patients recrutés à l'essai PIONEER-HF sont comparables à ceux mentionnés dans la demande de remboursement, à savoir 52 % de patients jamais traités par un IECA ou un ARA, 34,4 % de patients atteints d'insuffisance cardiaque diagnostiquée récemment et environ 88 % de patients présentant des symptômes de classe NYHA II ou III. Certains critères ont été analysés en fonction de l'administration antérieure ou non d'un IECA ou d'un ARA, mais aucun ne l'a été en fonction de la classe NYHA II ou III ou des antécédents d'insuffisance cardiaque. Les analyses par sous-groupes ne possédaient probablement pas la puissance nécessaire et n'ont pas utilisé de schéma de randomisation, ce qui peut créer des déséquilibres entre les sous-groupes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation du taux de NT-proBNP, un résultat basé sur un biomarqueur, dont la validité en tant qu'indicateur de substitution pour la mortalité et les événements CV se révèle incertaine. Plusieurs critères cliniques ont été analysés en tant que critères composés prédéfinis ou exploratoires à postériori, et n'ont pas été ajustés pour tenir compte de la multiplicité.

## Critères d'évaluation

Les critères d'intérêt retenus dans le cadre de la demande initiale et de la demande de reconsidération visant le traitement par sacubitril/valsartan ont été définis a priori dans le protocole des revues systématiques de l'ACMTS. Le CCEM a examiné ceux qui suivent :

- la mortalité CV et la mortalité toutes causes confondues;
- l'hospitalisation toutes causes confondues et l'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque;
- la QVLS – mesurée dans les essais PARADIGM-HF et PIONEER-HF par la variation du score global au questionnaire KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) et le score sommaire clinique (qui regroupe les domaines évaluant la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque et les limitations physiques). Le KCCQ mesure la QVLS caractéristique de l'insuffisance cardiaque sur une échelle de 0 à 100. La différence minimale d'importance clinique pour le score global est de cinq points.
- le passage d'une classe fonctionnelle NYHA à une autre;
- d'autres paramètres CV : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), mort subite d'origine cardiaque et fibrillation auriculaire;
- la variation du taux de NT-proBNP par rapport à la valeur initiale;
- les événements indésirables dans l'ensemble, les événements indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'événements indésirables, et les événements indésirables.

Dans les deux essais, les résultats liés à la mortalité et à la morbidité ont principalement été analysés en tant que critères composés, et leurs composantes individuelles ont fait l'objet d'analyses séparées.

Dans l'essai PARADIGM-HF, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le temps écoulé jusqu'au décès d'origine CV ou la première hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque. Dans l'essai PIONEER-HF, il s'agissait de la variation proportionnelle moyenne dans le temps du taux de NT-proBNP par rapport à la valeur initiale.

## Efficacité

### *Demande d'examen initiale*

L'association sacubitril/valsartan a entraîné une réduction statistiquement significative des taux de mortalité toutes causes confondues par rapport à l'énalapril (17 % et 20 %; RRI de 0,84; IC à 95 % de 0,76 à 0,93). Il y a eu moins de décès d'origine CV dans le groupe sacubitril/valsartan que dans le groupe énalapril (13 % et 17 %; RRI de 0,80; IC à 95 % de 0,71 à 0,89), notamment moins de cas de mort subite (6,0 % et 7,4 %) et de défaillance de la pompe cardiaque (3,5 % et 4,4 %). Les différences concernant la mortalité CV ou la première hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque étaient statistiquement significatives entre l'association sacubitril/valsartan (22 %) et l'énalapril (27 %) (RRI de 0,80; IC à 95 % de 0,73 à 0,87).

L'association sacubitril/valsartan n'a pas été associée à des différences minimales d'importance clinique pour ce qui est de la classe fonctionnelle NYHA ou du score sommaire clinique au KCCQ (différence moyenne de 1,6 point), et du score global au KCCQ (différence moyenne de 1,9 point).

La fréquence des autres résultats CV (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, apparition récente d'une fibrillation auriculaire) était comparable entre les groupes sacubitril/valsartan et énalapril.

### *Nouvelle demande*

Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA, une plus faible proportion dans le groupe sacubitril/valsartan (7,3 %) a subi un événement s'inscrivant dans le critère d'évaluation composé des événements graves (décès, nouvelle hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, besoin d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou inscription sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque) comparativement au groupe énalapril (13,2 %; RRI de 0,52; IC à 95 % de 0,29 à 0,95). Les résultats étaient similaires dans le sous-groupe ayant déjà reçu un IECA ou un ARA, et on ne relève aucune interaction entre les traitements

par sous-groupe. Dans la population totale, 9,3 % des patients dans le groupe sacubitril/valsartan ont subi un événement s'inscrivant dans le critère d'évaluation composé des événements graves, comparativement à 16,8 % dans le groupe énalapril. L'écart le plus important observé pour les composantes individuelles concernait l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, touchant 8,0 % des patients dans le groupe sacubitril/valsartan et 13,8 % dans le groupe énalapril. Ce critère d'évaluation composé n'était pas défini a priori dans le protocole de l'étude, et son analyse a eu lieu avant le verrouillage de la base de données.

Une fréquence similaire d'événements s'inscrivant dans le critère d'évaluation composé de l'ensemble des événements (décès, nouvelle hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, besoin d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, inscription sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque, consultations non prévues liées à l'insuffisance cardiaque aiguë lors desquelles l'administration de diurétiques par voie intraveineuse est nécessaire, administration d'un médicament supplémentaire contre l'insuffisance cardiaque, augmentation de la dose du traitement contre l'insuffisance cardiaque ou augmentation supérieure à 50 % de la dose de diurétique) a été rapportée dans les deux groupes de traitement (sacubitril/valsartan : 56,6 %, énalapril : 59,9 %). En ce qui concerne les composantes individuelles de ce critère, les réadmissions à l'hôpital ont été moins fréquentes dans les deux groupes de traitement (sacubitril/valsartan : 8,0 %, énalapril : 13,8 %,  $p = 0,0049$ ). Les résultats ne sont disponibles que pour l'ensemble de la population.

Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA, 7,8 % dans le groupe sacubitril/valsartan et 12,8 % dans le groupe énalapril ont subi un événement s'inscrivant dans le critère d'évaluation composé prédéfini, à savoir le temps écoulé avant une nouvelle hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou le décès d'origine CV (RRI de 0,57; IC à 95 % de 0,32 à 1,03). Les résultats étaient similaires dans le sous-groupe ayant déjà reçu un IECA ou un ARA, et on ne relève aucune interaction entre les traitements par sous-groupe. Dans l'ensemble de la population, 8,9 % des patients dans le groupe sacubitril/valsartan ont subi un événement s'inscrivant dans ce critère d'évaluation composé, comparativement à 14,7 % dans le groupe énalapril. Notons que cette analyse a été menée à postériori.

La différence moyenne déterminée pour le score sommaire clinique au KCCQ entre l'association sacubitril/valsartan et l'énalapril dans la population totale de l'essai PIONEER-HF est de 0,14 point (IC à 95 % de -3,48 à 3,75).

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA, on constate un avantage numérique en faveur de l'association sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril (rapport des moyennes géométriques des valeurs obtenues aux semaines 4 et 8 de 0,72, IC à 95 % de 0,60 à 0,86). On observe une amélioration similaire de la variation proportionnelle moyenne dans le temps du taux de NT-proBNP entre l'association sacubitril/valsartan et l'énalapril dans chacune des autres populations de l'étude.

## Effets néfastes (innocuité)

### *Demande d'examen initiale*

Dans l'essai PARADIGM-HF, 81 % et 83 % des patients ont rapporté un événement indésirable; il s'agissait d'un événement grave dans 46 % et 51 % des cas, et d'un événement ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 11 % des patients traités par sacubitril/valsartan et chez 12 % de ceux recevant l'énalapril.

Hormis l'insuffisance cardiaque, les événements indésirables le plus souvent rapportés dans les deux groupes étaient la toux, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale et l'hypotension (10 % à 18 %).

L'hypotension a été signalée plus souvent chez les patients recevant l'association sacubitril/valsartan que chez ceux traités par l'énalapril (taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition de 13,2 et de 9,5 événements/100 années-patients, respectivement); cependant, la fréquence des épisodes d'hypotension graves était similaire entre les groupes.

Le dysfonctionnement rénal, l'hyperkaliémie et la toux ont été plus fréquents dans le groupe de l'énalapril que dans celui de l'association sacubitril/valsartan.

Durant la période à double insu, 19 patients ont rapporté un angioœdème dans le groupe traité par sacubitril/valsartan, comparativement à 10 patients dans celui recevant l'énalapril.

## Nouvelle demande

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Une analyse secondaire des effets indésirables suivants a été menée en fonction de l'administration antérieure d'un IECA ou d'un ARA : hypotension symptomatique, hyperkaliémie et tout type d'angioœdème. La fréquence de ces effets indésirables était similaire entre les groupes de traitement tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'IECA ou d'ARA que chez eux en ayant déjà reçu.

## Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a présenté aucune comparaison indirecte et l'ACMTS n'en a pas relevé lors d'une recherche documentaire complémentaire.

## Autres données probantes pertinentes

### *Demande d'examen initiale*

Aucune étude supplémentaire n'a fait l'objet de l'examen.

### *Nouvelle demande*

L'essai TRANSITION-HF (n = 991) est une étude de soutien de phase IV, randomisée, multicentrique, ouverte, avec groupes parallèles, visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement par sacubitril/valsartan selon qu'il est instauré avant ou après le congé de l'hôpital chez des patients atteints d'ICFÉ dont la cause de l'hospitalisation est l'insuffisance cardiaque aigüe décompensée. Les patients ont été stratifiés selon qu'ils avaient déjà reçu un IECA, avaient déjà reçu un ARA ou n'avaient reçu ni l'un ni l'autre de ces médicaments, et ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant le traitement par sacubitril/valsartan avant le congé de l'hôpital, l'autre recevant ce traitement après le congé. Dans l'ensemble, les caractéristiques de ces patients étaient comparables à celles de la population de patients de l'essai PIONEER-HF.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Le devis ouvert de l'essai, les déséquilibres sur le plan des caractéristiques initiales des patients, la possibilité de biais de déclaration, l'absence de groupe de traitement de référence comparateur, les limites affectant la généralisation des résultats et les analyses exploratoires de l'efficacité rendent l'interprétation des résultats de cette étude plus difficile. De surcroît, environ 24 % des patients n'avaient jamais reçu d'IECA ou d'ARA; par conséquent, l'applicabilité de ces résultats à cette sous-population est incertaine.

## Cout et rapport cout/efficacité

### *Demande d'examen initiale*

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant l'association sacubitril à 97 mg/valsartan à 103 mg administrée deux fois par jour à un IECA (tous deux en plus du traitement de fond) chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (classe NYHA II ou III). L'analyse a intégré la perspective d'un système de soins de santé public canadien sur un horizon temporel de 20 ans. Elle était fondée sur un modèle de Markov à cinq états de santé : quatre correspondant à une insuffisance cardiaque de classe NYHA I à IV (classés par ordre croissant selon la gravité de l'insuffisance cardiaque), et le cinquième représentant le décès. À l'entrée dans le modèle, tous les patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III. Au fur et à mesure de leur progression, ils ont subi les couts et les issues associés à la baisse de la fraction d'éjection selon leur état de santé. L'amélioration et la détérioration de l'état de santé des patients ont été modélisées au fur et à mesure de leurs transitions entre les différentes classes NYHA. Pour les années 0 à 3, ces transitions sont basées sur les données de l'essai PARADIGM-HF comparant l'association sacubitril/valsartan à l'énalapril à 10 mg, administrés deux fois par jour. Pour les années 3 à 20, on a considéré que la répartition des patients entre les classes NYHA restait constante. Chaque état de santé a été associé à un coefficient d'utilité, à un cout et à un risque de mortalité ou d'hospitalisation. Les valeurs d'utilité correspondent à celles mesurées directement à l'aide du questionnaire EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions Questionnaire) durant l'essai PARADIGM-HF. La mortalité est fondée sur les données de Statistique Canada relatives à la mortalité toutes causes confondues selon le groupe d'âge et sur les données relatives à la mortalité CV tirées de l'essai PARADIGM-HF. Pour les années 0 à 3, les données sur la mortalité CV sont basées sur les décès observés dans l'essai PARADIGM-HF, alors que pour les années 3 à 20, elles ont été obtenues par extrapolation au moyen d'un modèle de survie. Les taux d'hospitalisation toutes causes confondues proviennent de l'essai PARADIGM-HF pour les années 0 à 3 et ont été extrapolés à l'aide d'un modèle de régression. Les taux d'événements indésirables associés à chaque traitement sont également tirés des résultats de l'essai PARADIGM-HF. Les frais d'acquisition des médicaments (pour le traitement principal et le traitement de fond), les couts des hospitalisations, ceux liés à la prise en charge mensuelle de l'insuffisance cardiaque et à celle des événements indésirables sont pris en compte dans l'analyse.

Le promoteur mentionne que lorsque le traitement par sacubitril/valsartan est ajouté au traitement de fond, son RCU est de 29 999 \$ par AVAQ, par rapport à un traitement par IECA.

L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse du promoteur.

- On ignore si les résultats sont généralisables aux patients canadiens atteints d'insuffisance cardiaque en raison des préoccupations liées à la validité externe de l'essai PARADIGM-HF.
- L'horizon temporel sur 20 ans du modèle n'est peut-être pas idéal à cause de l'incertitude entourant l'extrapolation à long terme de l'efficacité du traitement, et au fait que la moyenne d'âge de la population de patients canadiens atteints d'insuffisance cardiaque est supérieure à 75 ans.
- La pertinence des hypothèses présentées pour la répartition des patients selon la classe NYHA après la troisième année et l'extrapolation des résultats de l'essai sont contestables.
- Les données et les hypothèses utilisées pour estimer la perte d'AVAQ après l'hospitalisation sont entachées d'incertitude.
- Les ressources utilisées pour la prise en charge des effets indésirables sont surestimées.
- Étant donné que le ramipril est moins cher que l'énalapril et que son emploi est plus fréquent chez les patients canadiens atteints d'insuffisance cardiaque, il aurait été plus pertinent d'utiliser le ramipril comme comparateur de traitement par un IECA.

D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS ayant pris en considération les limites susmentionnées (p. ex., recours à un horizon temporel de 10 ans, ajustement des données démographiques des patients, correction des couts liés aux événements indésirables, scénario prévoyant une valeur de désutilité différente pour l'hospitalisation, et utilisation du cout du ramipril à la place de celui de l'énalapril), le traitement par sacubitril à 97 mg/valsartan à 103 mg est associé à un RCU de 42 787 \$ par AVAQ, lorsqu'on le compare au traitement par un IECA.

### Nouvelle demande

L'association sacubitril/valsartan coûte 3,71 \$ le comprimé, sans égard aux doses, et 2 705 \$ par an et par patient.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant l'association sacubitril/valsartan et l'énalapril, chez des patients atteints d'ICFER de classe NYHA II ou III qui n'ont jamais été traités par un IECA ou un ARA, et dont l'état est stable après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Cette analyse prend en compte un horizon temporel de 8 semaines et une population qui reflète une étape particulière dans le parcours de soins des patients atteints d'ICFER, comparativement à la population plus large de patients faisant l'objet de l'indication de Santé Canada. Cette population est toutefois une bonne représentation de celle ciblée dans la demande de remboursement du promoteur qui cherche à élargir la portée de la recommandation antérieure de l'ACMTS qui restreignait l'emploi de l'association sacubitril/valsartan aux patients déjà traités par un IECA ou un ARA pendant au moins quatre semaines.

Le modèle d'arbre décisionnel du promoteur a permis de suivre les patients hospitalisés pour une ICFER et ayant déjà été traités par l'association sacubitril/valsartan ou l'énalapril. Les patients ont été hospitalisés pendant quatre semaines, durant lesquelles ils ont accumulé des valeurs de désutilité associées à leur état de santé et des coûts attribuables aux hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque. À l'issue de la première hospitalisation, l'un des trois événements suivants devait avoir lieu : nouvelle hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, décès ou aucun événement survenu pendant les huit semaines suivant le traitement. Pendant les quatre dernières semaines de l'horizon temporel de 8 semaines, on a supposé que les patients n'ont pas subi d'événements ayant eu une incidence accrue sur le nombre d'AVAQ, sauf en cas de décès. Le promoteur a tenu compte des coûts, mais non des valeurs de désutilité associées aux hospitalisations récurrentes pour cause d'insuffisance cardiaque à huit semaines. Les caractéristiques initiales des patients ne sont pas explicitement reflétées dans les intrants du modèle. Cependant, les taux d'hospitalisations récurrentes liées au traitement et les taux de mortalité toutes causes confondues pour l'association sacubitril/valsartan et l'énalapril sont tirés de l'essai PIONEER-HF (qui a admis 48 % de patients déjà traités par un IECA ou un ARA), et les données d'entrée sur l'utilité associée aux états de santé proviennent des résultats obtenus au questionnaire EQ-5D de l'essai PARADIGM-HF du promoteur (dont les critères de participation exigeaient un traitement antérieur par un IECA ou un ARA).

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le modèle soumis ne reflète pas fidèlement le parcours clinique des patients atteints d'insuffisance cardiaque et applique un horizon temporel de courte durée qui ne prend pas adéquatement en compte l'ensemble des coûts pertinents et des résultats cliniques.
- Le promoteur ne tient pas suffisamment compte de l'incertitude associée aux paramètres du modèle. Son approche de l'analyse probabiliste établit une corrélation inadéquate entre les paramètres du modèle et suppose une distribution probabiliste plus limitée que celle observée à partir des données probantes disponibles.
- Le coût des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque est surestimé et il constitue un déterminant principal des coûts.
- Le coût du traitement comparateur combinant un IECA et un ARA est basé sur celui de l'énalapril plutôt que sur celui du ramipril, l'IECA le moins cher.
- Les examinateurs de l'ACMTS jugent que l'efficacité clinique (c.-à-d. les hospitalisations récurrentes dues à l'insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues) de l'association sacubitril/valsartan, par rapport à celle de l'énalapril, déterminée dans l'essai PIONEER-HF du promoteur n'est pas établie avec certitude.

Même si dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS a pu pallier certaines des limites relevées (échantillonnage aléatoire indépendant des paramètres du modèle; erreurs types associées aux paramètres d'évaluation clinique plus importantes; coûts des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque actualisés aux coûts de 2017-2018 et utilisation du ramipril pour le coût du comparateur), le rapport coût/efficacité du traitement par sacubitril/valsartan demeure incertain, car d'importantes limites associées à la structure du modèle n'ont pu être résolues. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'association sacubitril/valsartan pourrait dominer le traitement par ramipril (économies de coûts différentielles de 89 \$ et avantage différentiel sur le plan de la santé de 0,0007 AVAQ par patient) sur une période de huit semaines comme celle décrite dans le modèle. Ces observations sont cependant fortement tributaires des hypothèses avancées pour comparer l'efficacité du traitement par sacubitril/valsartan, et d'après les

analyses exploratoires de l'ACMTS, l'association sacubitril/valsartan ne représenterait plus le traitement dominant si les taux d'hospitalisations ou de décès étaient de 20 % à 25 % plus faibles que ceux observés dans l'essai PIONEER-HF.

Les résultats de ces analyses portent principalement sur les effets du traitement chez des patients atteints d'ICFEr dont l'état est stable après l'hospitalisation, et qui n'ont peut-être pas été traités au préalable par un IECA ou un ARA pendant huit semaines. Cette durée est insuffisante pour cerner les effets du traitement à plus long terme dans le cas de l'insuffisance cardiaque, qui est une affection chronique. Enfin, on ignore les conséquences du traitement par sacubitril/valsartan sur le plan clinique durant l'hospitalisation après la stabilisation de l'état du patient au-delà de huit semaines, de même que le rapport cout/efficacité à plus long terme de ce traitement.

## Membres du CCEM

### *Demande d'examen initiale*

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 Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

## Réunion du 17 février 2016

### Absences

Trois membres sont absents.

### Conflits d'intérêts

Aucun

### *Nouvelle demande*

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 21 octobre 2020

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun