



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ÉPLÉRÉNONE

(Inspra — Pfizer Canada Inc.)

**Nouvelle indication : insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'éplérénone ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments pour le traitement des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique de classe II de la New York Heart Association (NYHA) au prix indiqué.

#### Motifs de la recommandation :

1. Étant donné les limites identifiées dans la soumission pharmacoéconomique du fabricant, le CCEM a noté que l'analyse coût-efficacité de l'éplérénone ne pouvait être adéquatement évaluée.
2. Dans un essai contrôlé randomisé à double insu (ECR), il a été démontré que l'éplérénone réduit le risque de mortalité pour cause cardiovasculaire (CV) et de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque comparativement au placebo chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la NYHA.

#### À souligner :

Après un examen des données cliniques, le CCEM a noté qu'une réduction du prix augmenterait la probabilité d'une recommandation d'inscription sur la « liste des médicaments » ou sur la « liste des médicaments sous certains critères cliniques et/ou conditions ».

#### Contexte :

L'éplérénone est indiqué par Santé Canada comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la NYHA et de dysfonction systolique ventriculaire gauche. Santé Canada a auparavant approuvé l'éplérénone comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde chez les patients adultes cliniquement stables qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ). L'éplérénone est disponible en comprimés de 25 mg et 50 mg. La dose initiale recommandée est de 25 mg une fois par jour et est augmentée à une dose cible de 50 mg une fois par jour durant quatre semaines, en fonction du taux de potassium sérique.

#### Programme commun d'évaluation des médicaments

### Examens antérieurs

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a précédemment examiné l'efficacité de l'éplérénone relative à la diminution du risque de mortalité après un infarctus du myocarde, ainsi que son utilisation comme adjuvant au traitement standard chez les patients cliniquement stables qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ), et il a émis une recommandation de « non-inscription sur la liste des médicaments » (voir avis de recommandation finale du CCCEM en date du 25 novembre 2009).

### Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le PCEM : une revue systématique des ECR portant sur l'éplérénone, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients se rapportant aux résultats et enjeux importants pour ces derniers.

### Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations fournies par un groupe de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- L'insuffisance cardiaque est l'une des principales causes d'hospitalisation et de mortalité chez les personnes âgées au Canada.
- Outre un régime de traitement complexe, l'insuffisance cardiaque est souvent associée à un éventail de maladies concomitantes, à des hospitalisations fréquentes et à une évolution imprévisible de la maladie.
- L'observance thérapeutique et la capacité à gérer activement la maladie font partie intégrante de la réussite du traitement.
- La participation du soignant peut être significative, car certains patients ne sont peut-être pas capables de gérer les tâches courantes qu'ils effectuaient dans le passé, comme le magasinage, le ménage, se laver ou s'habiller. L'augmentation du soutien des soignants peut s'avérer nécessaire au fil du temps, ce qui a souvent un impact négatif sur la santé de l'aidant (p. ex., comorbidités psychiatriques, physiques).
- Les patients incapables de prendre soin d'eux-mêmes ont souvent une qualité de vie inférieure.

### Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM inclut un ECR événementiel à double insu contrôlé par placebo (N = 2 737). Dans le cadre de l'étude *Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF) portant sur l'éplérénone, les participants ont reçu l'éplérénone à une dose de 25 mg une fois par jour ou un placebo de manière aléatoire (1:1). Après quatre semaines, la dose d'éplérénone a été augmentée à 50 mg une fois par jour, en fonction des résultats du taux de potassium sérique. Initialement conçu pour se dérouler pendant environ 48 mois, l'essai a été interrompu prématurément (médiane de 21 mois) afin de satisfaire les règles d'arrêt préalablement spécifiées pour le résultat d'efficacité primaire.

### Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- Mortalité cardiovasculaire — définie comme le décès causé par une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une arythmie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou toute autre cause cardiovasculaire.
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque — définie comme un séjour d'une nuit ou plus, en milieu hospitalier (salle des urgences, unité d'observation ou soins hospitaliers, ou installation similaire comprenant l'admission à un établissement de soins du jour) fournissant un diagnostic au moment du congé d'hôpital précisant la raison cardiovasculaire de l'hospitalisation.
- Critère d'évaluation composite de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- Mortalité et hospitalisation toutes causes confondues.
- Effets indésirables graves, nombre total d'effets indésirables et abandons pour cause d'effets indésirables.

Le résultat des paramètres primaires d'efficacité dans l'étude EMPHASIS-HF était un composite des décès pour cause cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

### **Efficacité**

- Le composite de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observé chez 249 (18,3 %) patients du groupe de l'éplérénone comparativement à 356 (25,9 %) patients du groupe placebo. Cela s'est traduit par une différence de temps dans la survenue du critère d'évaluation primaire statistiquement significative en faveur de l'éplérénone (rapport de risques relatif [RR] : 0,63 ; intervalle de confiance de 95 % [IC], 0,54 à 0,74).
- La mortalité cardiovasculaire a été observée chez 147 (10,8 %) patients du groupe de l'éplérénone comparativement à 185 (13,5 %) dans le groupe placebo ; la différence de temps dans la survenue de l'événement était statistiquement significative en faveur de l'éplérénone (RR : 0,76 ; 95 % IC, 0,61 à 0,94).
- La monographie de produit indique qu'un bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire n'a pas été observé chez les patients âgés  $\geq 75$  ans. Dans l'essai, les résultats de ce sous-groupe ont révélé 51 (15,5 %) décès cardiovasculaires dans le groupe de l'éplérénone comparativement à 51 (15,6 %) dans le groupe placebo avec un RR associé de 0,98 (95 % IC, 0,67 à 1,45).
- L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée chez 164 (12,0 %) patients du groupe de l'éplérénone comparativement à 253 (18,4 %) dans le groupe placebo. La différence de temps dans la survenue de l'événement était statistiquement significative en faveur de l'éplérénone (RR : 0,58 ; 95 % IC, 0,47 à 0,70).
- La mortalité toutes causes confondues a été observée chez 171 (12,5 %) patients du groupe de l'éplérénone comparativement à 213 (15,5 %) dans le groupe placebo. La différence de temps dans la survenue de l'événement était statistiquement significative en faveur de l'éplérénone (RR : 0,76 ; 95 % IC, 0,62 à 0,93).
- L'hospitalisation toutes causes confondues a été observée chez 408 (29,9 %) patients du groupe de l'éplérénone comparativement à 491 (35,8 %) dans le groupe placebo. La différence de temps dans la survenue de l'événement était statistiquement significative en faveur de l'éplérénone (RR : 0,77 ; 95 % IC, 0,67 à 0,88).

- Les sous-groupes suivants, identifiés comme présentant un intérêt dans le protocole d'examen systématique, ont été examinés dans l'essai : fraction d'éjection ventriculaire gauche (< 30 % et ≥ 30 %), âge (75 ans < et ≥ 75 ans), base estimée du taux de filtration glomérulaire, diabète et région géographique. Les résultats concordent avec ceux des principales conclusions de l'essai en ce sens que le résultat du composite primaire favorise l'éplérénone comparativement au placebo.

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

- Les effets indésirables ont été signalés à une fréquence similaire dans le groupe recevant l'éplérénone (72,0 %) et le groupe placebo (73,6 %). À l'exception de l'insuffisance cardiaque (éplérénone : 17,4 % comparativement au placebo : 21,8 %) et de l'hyperkaliémie (éplérénone : 8,0 % comparativement au placebo : 3,7 %), les effets indésirables individuels ont été signalés à de faibles fréquences dans les deux groupes, sans phénomène de concentration particulier.
- Les effets indésirables graves — à l'exception de l'insuffisance cardiaque (éplérénone : 13,8 % comparativement au placebo : 17,8 %) — ont été peu fréquents et ordinaires dans leur répartition, y compris les fréquences d'insuffisance rénale (éplérénone : 1,8 % comparativement au placebo : 1,3 %), d'hyperkaliémie (éplérénone : 1,2 % comparativement au placebo : 0,5 %) et d'hypotension (éplérénone : 0,2 % comparativement au placebo : 0,4 %).
- Les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) ont été constatés chez 188 (13,8 %) patients dans le groupe de l'éplérénone et 222 (16,2 %) dans le groupe placebo, tandis que les abandons temporaires ou diminutions de dose en raison d'effets indésirables ont été constatés chez 229 (16,8 %) patients et 185 (13,5 %) patients, respectivement. La raison la plus fréquemment signalée pour les ACEI était l'hyperkaliémie (éplérénone : 1,1 % comparativement au placebo : 0,9 %).

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a indiqué que l'analyse coût-utilité a été réalisée chez des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA et d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche qui prennent l'éplérénone une fois par jour comme adjuvant au traitement optimal (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou bloqueur des récepteurs de l'angiotensine ainsi qu'un bêtabloquant) comparativement à un traitement optimal classique seul, avec le scénario de référence issu de la perspective du système de soins de santé. Il a été indiqué que l'analyse a été réalisée à l'aide d'une simulation à événements discrets (SED) incluse dans un modèle Excel. Cependant, le PCEM n'avait pas accès à la SED initiale et, par conséquent, n'a pu vérifier plusieurs entrées et la mécanique du modèle pharmacoéconomique présenté. Le fabricant a indiqué que les patients pouvaient présenter les événements suivants et rester dans le modèle : hospitalisation pour problème cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, effets indésirables et abandon. Des patients ont été éliminés du modèle pour cause de mortalité cardiovasculaire, mortalité non cardiovasculaire et implantation d'un dispositif. Les données sur l'efficacité proviennent de données des patients de l'essai clinique EMPHASIS-HF. Les valeurs utilité proviennent d'une sous-population ayant participé au précédent essai *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) qui a été mené auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. Il a été précisé que le modèle avait un horizon temporel de toute une vie. Le fabricant a indiqué que l'éplérénone comme adjuvant au

traitement optimal classique était associé à un coût marginal par QALY (Quality-adjusted life-year ou année de vie ajustée par sa qualité) de 7 347 \$ comparativement à un traitement optimal classique seul.

Une limitation clé de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant est le manque de transparence au sujet des méthodes utilisées et la façon dont les données ont été incluses dans le modèle. La structure du modèle a limité l'examen indépendant et la vérification par le PCEM. En outre, la qualité et la pertinence des données utilisées dans le modèle, plus précisément le temps d'estimation de la survenue de l'événement, reposaient sur un très petit nombre d'événements, ce qui a soulevé des préoccupations au sujet de l'analyse des données et de l'interprétation. Alors que d'autres limitations ont été notées et évaluées par le PCEM (par exemple le déplacement parmi les classes de la NYHA, la façon dont les hospitalisations ont été modélisées, la considération de la mise en place d'un dispositif comme un état absorbant et la base des valeurs utilité sur un sous-ensemble de la population de l'essai EPHEBUS). Le modèle pharmacoéconomique du fabricant ne permettait pas une évaluation complète de l'incertitude qui pesait sur la présentation du fabricant. Les examinateurs du PCEM ont tenté d'obtenir des éclaircissements de la part du fabricant dans les limites précitées, toutefois, les réponses ont donné lieu à de plus grandes préoccupations concernant le modèle. En conséquence, la rentabilité probable de l'éplérénone n'a pas pu être déterminée.

Au prix indiqué de 2,61 \$ par comprimé (25 mg ou 50 mg), le coût annuel de l'éplérénone est de 955 \$.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le CCEM a estimé que les données cliniques fournies dans l'essai EMPHASIS-HF étaient solides. Toutefois, en raison des limitations de la soumission pharmacoéconomique du fabricant qui ont été notées, le PCEM n'a pas pu évaluer pleinement la rentabilité de l'éplérénone et le Comité ne pouvait être certain de la rentabilité de l'éplérénone au prix indiqué.
- Puisque l'essai EMPHASIS-HF a été interrompu prématurément pour des raisons d'efficacité, le risque d'effets indésirables attribués à l'éplérénone chez la population étudiée peut être sous-estimé en raison de la période restreinte au cours de laquelle les patients ont été exposés au traitement.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté que les données probantes étaient insuffisantes dans les domaines suivants :

- L'essai EMPHASIS-HF n'a pas évalué l'effet de l'éplérénone sur la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.
- Il n'existe aucun essai comparatif bien conçu qui compare la spironolactone avec l'éplérénone chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique et de dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II de la NYHA.

### Membres du CCEM :

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> NLindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M<sup>me</sup> Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani.

**Membres absents :**

15 janvier 2014 : aucun membre absent.

17 avril 2014 : un membre du CCEM est absent.

**Conflits d'intérêts :**

Aucun.

**À propos de ce document :**

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations du CCEM ou compte rendu de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.