



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM et MOTIFS DE LA RECOMMANDATION

ÉPLÉRÉNONE

(Inspra – Pfizer Canada Inc.)

Indication : Insuffisance cardiaque après un récent infarctus du myocarde

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire l'éplérénone sur la liste des médicaments couverts par les régimes d'assurance-médicaments.

Motifs de la recommandation

Selon le CCCEM, le comparateur le plus approprié de l'éplérénone était le spironolactone : les deux médicaments sont des antagonistes de l'aldostérone et leur mécanisme d'action est similaire. On ne dispose pas d'essais contrôlés randomisés à double insu qui permettent de comparer le spironolactone à l'éplérénone dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Le rapport coût-efficacité de l'éplérénone par rapport au spironolactone est inconnu.

Contexte

Santé Canada a approuvé l'éplérénone pour réduire le risque de mortalité après un infarctus du myocarde ou pour compléter la thérapie classique chez les patients cliniquement stables et qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] $\leq 40\%$). Cet antagoniste de l'aldostérone est disponible en pilules de 25 mg et de 50 mg. La mise de traitement par éplérénone serait de 25 mg, en une prise quotidienne, pour atteindre la dose cible de 50 mg une fois par jour. Le traitement par éplérénone ne débute pas si le taux initial sérique de potassium > 5 mmol/l. On recommande de rajuster la dose en fonction du suivi des taux sériques du potassium.

Synthèse des constatations du CCCEM

Les membres du CCCEM ont tenu compte des renseignements suivants préparés par le PCEM : une étude méthodique des essais randomisés contrôlés à double insu sur l'éplérénone et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009, réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM comprenait un essai randomisé à double insu, contrôlé par le placebo, commandité par le fabricant et à grande échelle, l'EPHESUS qui portait sur 6 632 patients. L'essai incluait des patients qui avaient subi un infarctus du myocarde, dans les 3 à 14 jours précédents, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] $\leq 40\%$ et qui souffraient du diabète ou qui présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque. La mise en route du traitement par éplérénone débutait par une dose de 25 mg, en prise quotidienne une fois par jour pendant quatre semaines, qui augmentait à 50 mg par jour si le taux du potassium sérique était inférieur à 5 mmol/l. La dose était ajustée par la suite selon le taux de potassium sérique. La thérapie médicale optimale était continue (87 % des patients était sur des inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine ou sur des agents bloquant des récepteurs d'angiotensine, 82 % prenaient des bêtabloquants et 65 % prenaient des diurétiques de l'anse). Cependant, les diurétiques d'épargne de potassium, dont le spironolactone fait partie, étaient exclus de l'essai. Les patients dont la créatinine sérique était $> 2,5$ mg/dl, ainsi que ceux avec une concentration sérique du potassium $> 5,0$ mmol/l, étaient exclus de l'essai. Environ 70 % des patients étaient des hommes.

L'essai devait continuer jusqu'à ce que le nombre des décès soit 1012 et à ce point l'efficacité de l'éplérénone devrait être évaluée. Au moment d'atteindre ce point, la majorité des patients dans chaque groupe de traitement auraient participé à l'étude pendant au moins 451 jours. Environ 15 % des patients se sont retirés pendant l'essai. Le nombre des retraits et des retraits pour cause d'événements indésirables était similaire dans les groupes placebo et éplérénone. Peu de patients, environ 1 %, échappent au suivi.

Aucune étude qui satisfait aux critères d'inclusion dans l'étude méthodique n'était relevée sur des comparateurs actifs tels le spironolactone.

Critère de jugement

Les résultats primaires d'EPHESUS étaient mesurés par les périodes qui se terminent avec un décès toutes causes et par la période qui finit sur le décès cardiovasculaire ou sur la première hospitalisation d'origine cardiovasculaire.

De plus, les membres du CCCEM ont discuté des critères de jugement suivants qui font partie de l'étude méthodique du PCEM : hospitalisation toutes causes, changement dans les électrolytes ou dans les fonctions rénales, qualité de vie et événements indésirables.

Résultats

Efficacité clinique

- On constate une baisse significative, de point de vue statistique et clinique, de la mortalité toutes causes, dans le groupe éplérénone par rapport au groupe placebo (réduction du risque absolu de 3 %; réduction de risque relatif de 15 % et $P=0,009$).
- L'éplérénone prolonge de façon significative le temps jusqu'au décès comparativement au placebo, peu importe la cause (ratio de hasard [HR] : 0,85; intervalle de confiance [IC] de 95 %, allant de 0,75 à 0,96; $P = 0,008$). Il en va de même pour la période jusqu'à décès de causes cardiovasculaires ou jusqu'à l'hospitalisation pour le premier événement cardiovasculaire (H : 0,87; IC = 95 % allant de 0,79 à 0,95; $P = 0,002$). Le plus grand effet clinique a été observé dans les premiers 30 jours du traitement.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009; réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Page 2 de 5

- L'éplérénone réduit de façon significative les décès d'origine cardiovasculaire par rapport au placebo (12 % par rapport à 15 %; $P = 0,003$; réduction du risque relatif de 17 %; $P = 0,005$).
- On ne constate pas de différence statistiquement significative entre l'éplérénone et le placebo dans les hospitalisations de toutes causes ou d'origine cardiovasculaire.
- Il n'y a pas de différence nette de qualité de vie entre l'éplérénone et le placebo. L'interprétation de ces résultats est limitée par le fait que les résultats sont évalués seulement chez un tiers de patients et les données incomplètes ne permettent pas de tirer des conclusions.

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Dans le groupe éplérénone comparativement au placebo, on constate une augmentation statistiquement significative de la créatinine basique depuis le point de départ (6,9 umol/l contre 3,9 umol/l, $P < 0,001$). Statistiquement, les patients traités à l'éplérénone ont eu une hyperkaliémie sérieuse, définie comme potassium sérique ≥ 6 mmol/l (5 % contre 4 %, $P = 0,002$) plus souvent que les patients au placebo.
- L'incidence de gynécomastie était comparable dans le groupe placebo et dans le groupe éplérénone (< 1 % chacun). Deux patients du groupe éplérénone et un patient du groupe placebo se sont retirés à cause de gynécomastie.

Coût et rapport coût-efficacité

Le coût quotidien de l'éplérénone (25 mg ou 50 mg, 2,49 \$) est plus élevé que le spironolactone (25 mg, 0,07 \$).

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité de la thérapie classique supplémentée avec l'éplérénone (inhibiteurs des enzymes convertissant l'angiotensine, bloquants des récepteurs de l'angiotensine, bêtabloquants, diurétiques, statines, thérapie de reperfusion coronaire). Il a comparé cette thérapie au traitement classique pour toute la durée de vie du patient. On a présumé que le traitement dure trois ans, ce qui correspond à la durée de l'essai EPHEBUS. Les avantages pour la survie étaient extrapolés pour toute la durée de vie du patient. Les données relatives à l'utilisation des ressources (hospitalisations, tests et procédures majeurs de diagnostic pour les patients non hospitalisés, visites aux services d'urgence, médication concomitante et utilisation de l'éplérénone) et aux valeurs utilitaires étaient extraites de l'essai EPHEBUS, alors que l'espérance de vie était prédite en fonction d'un modèle développé depuis une base de données provinciale sur la santé de Saskatchewan. Le fabricant a rapporté que la thérapie classique supplémentée par l'éplérénone, comparativement à la thérapie classique toute seule, se traduit par un coût supplémentaire de 13 431 \$ par année de vie et par un coût supplémentaire de 19 902 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY). Le modèle économique ne change pas si les paramètres d'entrée changent. La durée de la thérapie avec éplérénone pour une période plus longue, tout comme l'horizon temporel similaire des coûts et des avantages, n'a pas pu être évalué avec le modèle du fabricant.

Les membres du CCCEM estiment que le comparateur le plus pertinent pour l'analyse est le spironolactone, fait dont le fabricant n'a pas tenu compte. Par conséquent, ils pensent que l'on ne peut pas comparer le rapport coût-efficacité de l'éplérénone et celui du spironolactone,

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009; réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Autres observations

- On ne dispose pas d'essai contrôlé randomisé bien structuré qui permette de comparer l'éplérénone et le spironolactone. Les membres du CCCEM ont discuté des résultats de l'essai RALES, un essai contrôlé randomisé de grande envergure qui compare le spironolactone au placebo pour l'insuffisance cardiaque. Les patients de l'essai RALES souffraient d'une insuffisance cardiaque bien plus sévère que ceux de l'essai EPHEUS (point de référence LVEF 25 % contre 33 % respectivement) et elle n'était pas due à un post infarctus myocardique. Les résultats de l'essai RALES ont montré que, comparé au placebo, le spironolactone a un effet positif en matière de mortalité. On constate une plus grande incidence de gynécomastie dans le groupe spironolactone que dans le groupe placebo, mais peu de patients arrêtent le traitement pour cela. L'incidence d'hyperkaliémie sérieuse était similaire dans les deux groupes.
- Le CCCEM a noté que les critères d'inclusion de l'essai RALES n'excluent pas les patients qui pouvaient aussi satisfaire aux critères d'inclusion d'EPHEUS. Les membres du CCCEM ont noté que ce serait intéressant de pouvoir déterminer les patients de l'essai RALES dont le LVEF était
< 40 % et qui ont eu un infarctus du myocarde 14 jours avant de s'inscrire à l'essai.
- L'éplérénone et le spironolactone sont des antagonistes de l'aldostérone qui inhibent la liaison de l'aldostérone endogène aux récepteurs minéraux corticoïdes. On pense que ce mécanisme d'action est responsable des avantages de survie observés avec l'éplérénone et avec le spironolactone.
- L'éplérénone a une moindre affinité pour les récepteurs d'androgène et de progestérone que le spironolactone, ce qui peut réduire l'incidence de gynécomastie, mais l'on ne s'attend pas à ce que cette différence puisse influencer la survie.
- Les membres du CCCEM notent que le risque d'hyperkaliémie sérieuse est probablement un peu plus élevé dans la pratique qu'au cours de l'essai EPHEUS, qui devait compter des patients avec une fonction rénale normale et des niveaux de potassium à la base de référence.

Membres du CCCEM participants

Le 16 septembre 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Michael Evans, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Le 18 novembre 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^r Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Membres du CCCEM absents

Le 16 septembre 2009 : personne.

Le 18 novembre 2009 : D^r Michael Allan, D^{re} Lindsay Nicolle.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009; réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Conflits d'intérêts

Un membre du CCCEM rapporte un financement institutionnel par Pfizer mais aucun paiement direct n'a pas été reçu et le financement n'avait pas trait à l'éplérénone, ce qui ne l'a pas empêché de participer à la discussion et au vote.

Un membre du CCCEM rend compte d'un conflit d'intérêts et il n'a pas participé au vote.

Sur ce document

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments couverts à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques sont basés sur les renseignements publiés et sur les renseignements non publiés dont le CCCEM disposait jusqu'au moment de la recommandation. L'ACMTS publiera sur son site Web un aperçu de ces examens et une version en langage clair.

Le fabricant a examiné ce document et il n'a pas demandé qu'on enlève les renseignements confidentiels en vertu des lignes directrices sur la confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'avis professionnel en bonne et due forme.

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

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