



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

AZILSARTAN MÉDOXOMIL (Edarbi — Takeda Canada Inc.)

Indication : hypertension artérielle essentielle de légère à modérée

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'azilsartan médoxomil sur la liste des médicaments assurés au prix indiqué dans la présentation de médicament.

Motif de la recommandation :

Au prix indiqué dans la présentation (1,19 \$ par jour), l'azilsartan médoxomil coûte plus cher que d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) offerts au Canada (0,17 \$ à 1,10 \$ par jour).

À souligner :

Après avoir examiné les données probantes cliniques, le CCEM estime qu'une baisse de prix hausserait la probabilité d'une recommandation d'inscription sur la liste des médicaments assurés au même titre que d'autres ARA.

Contexte :

L'azilsartan médoxomil (Edarbi) est un ARA sélectif indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle de légère à modérée. Il peut être employé seul ou en association avec un diurétique thiazidique ou un inhibiteur calcique. La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour; la dose peut augmenter jusqu'à un maximum de 80 mg par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) — un examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant sur l'azilsartan médoxomil, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations des patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'hypertension représente le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et un facteur de risque majeur de maladie cardiaque. Grâce au diagnostic et au traitement appropriés, il est possible de réduire considérablement le risque d'AVC et de crise cardiaque.
- La question de l'inobservance, soit le fait de ne pas suivre rigoureusement le traitement médicamenteux prescrit, soulève des préoccupations, car elle expliquerait que l'hypertension ne soit pas maîtrisée dans certains cas et elle vient accroître le risque de maladie cardiovasculaire.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre trois ECR multicentriques à double insu regroupant des adultes atteints d'hypertension essentielle de légère à modérée. L'étude TAK-491-301 compare l'azilsartan médoxomil à raison de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour et le valsartan à la dose de 320 mg une fois par jour (N = 984; 24 semaines). L'étude TAK-536-CCT-001 compare l'azilsartan à raison de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour, le candesartan à la dose de 12 mg une fois par jour et le placebo (N = 588; 12 semaines). Enfin, l'étude TAK-536-CCT-005 compare l'azilsartan à raison de 40 mg une fois par jour et le candesartan à la dose de 12 mg une fois par jour (N = 636; 16 semaines).

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Du lot, le Comité a examiné les critères que voici :

- la variation de la pression artérielle systolique (PS) moyenne en 24 heures par rapport à la valeur initiale;
- la variation de la pression artérielle diastolique (PD) moyenne en 24 heures par rapport à la valeur initiale;
- la variation de la PD de creux moyenne en position assise par rapport à la valeur initiale;
- la variation de la PS de creux moyenne en position assise par rapport à la valeur initiale;
- les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

L'étude TAK-491-301 a choisi la variation de la PS moyenne en 24 heures par rapport à la valeur initiale comme principal critère de jugement de l'efficacité. Dans les études TAK-536-CCT-001 et TAK-536-CCT-005, la variation de la PD de creux moyenne en position assise par rapport à la valeur initiale a constitué le principal critère de jugement de l'efficacité.

Résultats

Le CCEM s'est attardé principalement aux résultats de l'étude TAK-491-301 qui évalue l'azilsartan médoxomil selon la formulation et la posologie approuvées par Santé Canada, soit 40 mg ou 80 mg par jour.

Efficacité

- La différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de variation de la PS en 24 heures par rapport à la valeur initiale rapportée par l'étude va comme suit :
 - azilsartan médoxomil 40 mg contre valsartan 320 mg : -3,6 mm Hg (-5,6 à -1,7)
 - azilsartan médoxomil 80 mg contre valsartan 320 mg : -4,0 mm Hg (-6,0 à -2,1)
- La DM (IC à 95 %) de variation de la PD en 24 heures par rapport à la valeur initiale rapportée par l'étude va comme suit :
 - azilsartan médoxomil 40 mg contre valsartan 320 mg : -2,2 mm Hg (-3,4 à -0,9)
 - azilsartan médoxomil 80 mg contre valsartan 320 mg : -2,7 mm Hg (-4,0 à -1,4)
- La DM (IC à 95 %) de variation de la PS de creux moyenne par rapport à la valeur initiale rapportée par l'étude va comme suit :
 - azilsartan médoxomil 40 mg contre valsartan 320 mg : -3,3 mm Hg (-5,9 à -0,6)
 - azilsartan médoxomil 80 mg contre valsartan 320 mg : -5,3 mm Hg (-8,0 à -2,7)
- La DM (IC à 95 %) de variation de la PS de creux moyenne par rapport à la valeur initiale rapportée par l'étude va comme suit :
 - azilsartan médoxomil 40 mg contre valsartan 320 mg : -2,5 mm Hg (-4,1 à -1,0)
 - azilsartan médoxomil 80 mg contre valsartan 320 mg : -2,8 mm Hg (-4,3 à -1,2)

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi au moins un effet indésirable était respectivement de 65,4 % du groupe de l'azilsartan médoxomil 40 mg, de 65,3 % du groupe de l'azilsartan médoxomil 80 mg et de 59,2 % du groupe du valsartan 320 mg. La céphalée, l'étourdissement et l'infection urinaire ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes de l'azilsartan. Moins de 1 % des patients des trois groupes d'intervention ont présenté de l'hyperkaliémie ou de l'hypokaliémie.
- Des effets indésirables graves sont survenus chez 2,4 % des patients traités par l'azilsartan médoxomil 40 mg, 1,5 % des patients traités par l'azilsartan médoxomil 80 mg et 2,5 % des patients traités par le valsartan 320 mg.
- Quant aux abandons pour cause d'effets indésirables, l'étude a rapporté des taux de 7,0 % du groupe de l'azilsartan médoxomil 40 mg, de 8,2 % du groupe de l'azilsartan médoxomil 80 mg et de 6,1 % du groupe du valsartan 320 mg.

Coût et rentabilité

Dans son analyse de minimisation des coûts, où seuls les coûts relatifs aux médicaments sont pris en compte, le fabricant a comparé l'azilsartan médoxomil aux doses de 40 mg et de 80 mg à d'autres ARA. Il a supposé que l'azilsartan médoxomil et ces autres ARA étaient d'efficacité et d'innocuité semblables d'après plusieurs études allant de six semaines à six mois comparant l'azilsartan médoxomil au placebo, à l'olmesartan ou au valsartan, deux ARA, ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ramipril) dans le traitement de l'hypertension essentielle de légère à modérée. Le fabricant propose son médicament au prix unique de 1,1923 \$ le comprimé de 40 mg ou de 80 mg, soit un coût de 1,19 \$ par jour. À ce prix, l'azilsartan est plus cher que d'autres ARA (0,17 \$ à 1,10 \$ par jour), ce qui entraîne un coût supplémentaire allant de 0,09 \$ à 1,02 \$ par jour par patient pour l'azilsartan.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- Une analyse du PCEM indique que le prix de l'azilsartan médoxomil devrait être réduit de 8 % pour équivaloir au prix de l'ARA le plus cher ou de 72 % pour être égal au coût moyen pondéré d'autres ARA.
- Selon toute apparence, les patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable sont dans une proportion plus grande dans les groupes de l'azilsartan que dans le groupe du valsartan.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de données probantes sur :

- L'effet comparatif de l'azilsartan médoxomil et d'autres antihypertenseurs sur les plans des incidents cardiovasculaires, des incidents vasculaires cérébraux, de l'insuffisance organique ou de la mortalité.
- La persistance de l'effet de l'azilsartan médoxomil sur la pression artérielle au-delà d'une période de 24 semaines.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 18 septembre 2013

Membres absents :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un 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.