

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

ICOSAPENT ÉTHYL (VASCEPA — HLS THERAPEUTICS)

Indication : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients traités par des statines.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'icosapent éthyl dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients traités par des statines présentant un taux de triglycérides élevé, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Les patients doivent être âgés de 45 ans et plus et avoir une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire).
2. Les patients doivent avoir un taux de triglycérides à jeun d'au moins 1,7 mmol/l et inférieur à 5,6 mmol/l au départ, mesuré dans les trois mois précédant l'amorce du traitement par l'icosapent éthyl.
3. Les patients doivent avoir un taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) supérieur à 1,0 mmol/l et inférieur à 2,6 mmol/l au départ, et recevoir la dose maximale tolérée de statines depuis un minimum de quatre semaines, dans le but d'atteindre un taux de C-LDL inférieur à 2 mmol/l.

Condition de prescription

L'icosapent éthyl doit seulement être prescrit avec une statine.

Condition relative au prix

Une réduction du prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Juillet 2020

Longueur du rapport : 8 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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.

ICOSAPENT ÉTHYL (VASCEPA — HLS Therapeutics)

Indication : Prévention des événements cardiovasculaires (CV) chez les patients traités par des statines.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'icosapent éthyl dans la réduction du risque d'événements CV (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde [IM] non fatal, accident vasculaire cérébral [AVC] non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients traités par des statines présentant un taux de triglycérides (TG) élevé, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Les patients doivent être âgés de 45 ans et plus et avoir une maladie cardiovasculaire (MCV) établie (population en prévention secondaire).
2. Les patients doivent avoir un taux de TG à jeun d'au moins 1,7 mmol/l et inférieur à 5,6 mmol/l au départ, mesuré dans les trois mois précédant l'amorce du traitement par l'icosapent éthyl.
3. Les patients doivent avoir un taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) supérieur à 1,0 mmol/l et inférieur à 2,6 mmol/l au départ, et recevoir la dose maximale tolérée de statines depuis un minimum de quatre semaines, dans le but d'atteindre un taux de C-LDL inférieur à 2 mmol/l.

Condition de prescription

L'icosapent éthyl doit seulement être prescrit avec une statine.

Condition relative au prix

Une réduction du prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai contrôlé randomisé (ECR) à double insu (REDUCE-IT; N = 8 179), on a observé une réduction statistiquement significative des principaux événements CV (résultat composé de décès CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronaire et d'hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients ayant une MCV établie (prévention secondaire), un taux de TG à jeun d'au moins 1,7 mmol/l et inférieur à 5,6 mmol/l, et un taux de C-LDL supérieur à 1,0 mmol/l et inférieur à 2,6 mmol/l au départ, qui ont été traités par l'icosapent éthyl à 4 g par jour en complément de statines comparativement à ceux traités par des statines et un placebo (réduction du risque absolu de 6,2 %, rapport des risques instantanés [RRI] = 0,726; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,650 à 0,810).
2. Le CCEM remarque une incertitude considérable concernant l'efficacité de l'icosapent éthyl à 4 g par jour en complément aux statines, comparativement aux statines et au placebo, pour appuyer une recommandation d'inscription à la liste de médicaments remboursés visant les patients atteints de diabète et qui présentent au moins un autre facteur de risque CV (prévention primaire). L'incertitude concerne l'efficacité de l'icosapent éthyl pour les résultats désirés et la proportion de patients dans la population générale qui répond aux critères de prévention primaire.
 - 2.1. Dans l'essai REDUCE-IT, l'analyse par sous-groupes prédéterminés comparant les groupes de prévention primaire et secondaire répond au critère permettant de conclure que l'effet du traitement est différent parmi les sous-groupes (P = 0,14 – inférieur au seuil prédéterminé de 0,15). Le RRI pour les événements CV principaux (résultat composé de décès CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronaire et d'hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients en prévention primaire traités par l'icosapent éthyl était de 0,876, avec un IC à 95 % comprenant la valeur de non-efficacité (0,700 à 1,095).
 - 2.2. L'estimation globale de l'effet du traitement était essentiellement une moyenne pondérée des effets du traitement parmi les sous-groupes; l'étude REDUCE-IT a restreint la taille du groupe de prévention primaire afin qu'il ne représente pas plus de 30 % de la population totale de l'étude. Dans la pratique, la proportion de patients répondant aux critères de prévention primaire risque d'être plus élevée que le nombre de patients répondant aux critères de prévention secondaire. Ainsi, l'efficacité dans la population canadienne générale demeure incertaine et risque d'être beaucoup plus faible que l'effet estimé dans l'essai REDUCE-IT. Le CCEM note que la réduction du risque absolu dans le sous-groupe de prévention

primaire était beaucoup plus petite que dans le sous-groupe de prévention secondaire (1,4 % contre 6,2 %). Par conséquent, le CCEM est préoccupé par l'équilibre à long terme entre les avantages et les effets néfastes lorsque l'icosapentéthyl est utilisé en prévention primaire (l'essai REDUCE-IT ne fait état d'aucune information sur l'apparition, la durée ou la gravité des effets néfastes et leur prise en charge par sous-groupes).

3. Le prix soumis par le promoteur est de 2,45 \$ la capsule de 1 g d'icosapentéthyl, pour un coût annuel de 3 577 \$ par patient. Selon la réanalyse par l'ACMTS du modèle économique fourni par le promoteur, le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) de l'icosapentéthyl ajouté aux statines est de 105 053 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux statines seules pour toute la population étudiée de l'essai REDUCE-IT (c.-à-d. prévention primaire et secondaire). Une réduction du prix d'au moins 43 % serait nécessaire pour atteindre un RCUD de 50 000 \$ par AVAQ. L'ACMTS n'a pas été en mesure de mener des analyses stratifiées pour évaluer le rapport coût/efficacité dans le sous-groupe de prévention secondaire en raison de l'absence de données cliniques pour chacun des événements CV stratifiés selon le risque. Ainsi, le rapport coût/efficacité potentiel de l'icosapentéthyl dans le sous-groupe de prévention secondaire demeure incertain.

Considérations de mise en œuvre

- Le remboursement de l'icosapentéthyl peut être associé à une incidence budgétaire importante en raison de la taille de la population qui serait admissible au traitement. Afin d'atténuer l'incidence potentielle sur les budgets des régimes d'assurance médicaments, ces derniers devraient envisager d'établir des ententes de prix au moment de mettre en œuvre le remboursement de ce médicament.

Points de discussion

- Le CCEM note que le caractère généralisable des résultats de l'essai REDUCE-IT est limité, car les patients inscrits à l'étude formaient un sous-ensemble sélectif de la population de patients à qui ce médicament pourrait être prescrit dans la pratique.
 - Un total de 57 % des patients évalués en phase préliminaire n'étaient pas admissibles à l'essai. Cela soulève des préoccupations quant au fait que l'icosapentéthyl puisse être envisagé dans la pratique chez de nombreux patients qui ne répondent pas aux critères d'inclusion stricts de l'essai REDUCE-IT. De plus, les patients de l'essai devaient avoir un taux de TG à jeun d'au moins 1,7 mmol/l (150 mg/dl), mais inférieur à 5,6 mmol/l (500 mg/dl), et un taux de C-LDL supérieur à 1,0 mmol/l (40 mg/dl) et inférieur à 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Selon les cliniciens experts, les patients dont les valeurs lipidiques sortent de cette fourchette pourraient se faire prescrire l'icosapentéthyl au Canada. Par conséquent, dans la pratique clinique, l'icosapentéthyl pourrait être prescrit à une population de patients hors étude plus vaste ayant des taux de TG ou de C-LDL se situant à l'extérieur des limites de l'essai REDUCE-IT susmentionnées.
 - Bien que le traitement par statines vise à réduire le taux de C-LDL sous la barre des 2,0 mmol/l, seulement 30 % des patients de l'essai REDUCE-IT recevaient des statines à forte dose et, selon les cliniciens experts consultés, ce pourcentage est plus faible que ce qui est attendu dans la pratique clinique actuelle au Canada.
 - Les véritables modes d'action de l'icosapentéthyl ne sont pas encore compris. Dans l'essai REDUCE-IT, une réduction des événements CV a été observée en lien avec divers degrés de réduction des taux de TG à jeun. Ainsi, la démonstration de la réduction des taux de TG à jeun dans le sang lors de la prise de l'icosapentéthyl ne devrait pas être utilisée pour déterminer la poursuite ou l'arrêt du traitement.
- Un deuxième ECR, ANCHOR (N = 702), a montré que l'icosapentéthyl à 4 g par jour administré par voie orale réduit les taux de TG, de C-LDL et de protéine C-réactive à haute sensibilité comparativement au début de l'étude lorsqu'on le compare au placebo dans une population d'adultes recevant déjà une dose stable de statines (avec ou sans ézétimibe) et présentant un risque élevé de MCV. L'essai ANCHOR n'a pas examiné les effets de l'icosapentéthyl sur les résultats cliniques et ne peut donc pas être utilisé pour confirmer les résultats observés dans l'essai REDUCE-IT. Les mécanismes par lesquels l'icosapentéthyl réduirait prétendument les événements CV sont nombreux et ne sont pas nécessairement liés directement à la réduction des taux de TG ou d'autres lipides importants.

Contexte

L'icosapentéthyl (Vascepa) est un ester éthylique d'acide eicosapentaénoïque hautement purifié et est indiqué par Santé Canada dans la réduction du risque d'événements CV (décès CV, IM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients traités par des statines et ayant des taux élevés de triglycérides, courant un risque

élevé d'évènements CV en raison d'une MCV établie ou du diabète et présentant au moins un autre facteur de risque CV. Le médicament a fait l'objet d'une évaluation prioritaire par Santé Canada. La demande de remboursement du promoteur correspond à l'indication. L'icosapentéthyl est offert en capsules en gélatine molle de 1 g remplies de liquide pour une administration par voie orale à une dose totale recommandée de 4 g par jour (deux capsules de 1 g deux fois par jour).

Historique de l'examen du médicament

L'icosapentéthyl n'a jamais été examiné par l'ACMTS.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'icosapentéthyl et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts, spécialistes du traitement des cardiopathies.

Résumé des observations de patients

Aucun groupe de patients n'a soumis de renseignements sur les résultats et les enjeux importants pour les patients dans le cadre de cette demande.

Essais cliniques

Deux ECR répondaient aux critères d'inclusion de la revue systématique de l'ACMTS. L'étude REDUCE-IT a été menée dans 11 pays auprès de 8 179 patients âgés de 45 ans et plus ayant un risque CV établi, et âgés de 50 ans et plus atteints du diabète en association avec un autre facteur de risque de MCV; la durée de suivi médiane est de 4,9 ans (jusqu'à 6,2 ans). Les patients devaient avoir un taux de TG à jeun au départ d'au moins 1,7 mmol/l (150 mg/dl), mais inférieur à 5,6 mmol/l (500 mg/dl), et un taux de C-LDL supérieur à 1,0 mmol/l (40 mg/dl) et inférieur à 2,6 mmol/l (100 mg/dl), et recevoir une dose stable de statines. L'étude comparait l'icosapentéthyl à une dose de 4 g par jour par voie orale au placebo. Le critère d'évaluation principal évalué était le délai entre la répartition aléatoire et la première occurrence de tout résultat composé de décès CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronaire et d'hospitalisation pour angine de poitrine instable. Les critères d'évaluation secondaires ont été évalués de manière hiérarchique et comprennent un indicateur de résultat secondaire composé, soit le délai entre la répartition aléatoire et le décès CV, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal; un résultat composé de décès CV ou d'IM non fatal; l'IM fatal ou non fatal; la revascularisation d'urgence; le décès CV; l'hospitalisation pour une angine de poitrine instable; l'AVC fatal ou non fatal; un résultat composé de mortalité totale, d'IM non fatal (y compris l'IM asymptomatique), ou d'AVC non fatal; et la mortalité totale.

ANCHOR est la deuxième étude incluse; elle a été menée dans 97 centres aux États-Unis et comprend un suivi de 12 semaines. Elle a été menée auprès de 702 patients âgés de 18 ans ou plus ayant des taux de TG à jeun se situant entre 2,3 mmol/l et 5,6 mmol/l, recevant une dose stable de statines (avec ou sans ézetimibe) et présentant un risque élevé de MCV. Cette étude comprend trois groupes de traitement : placebo, icosapentéthyl à 2 g par jour, et icosapentéthyl à 4 g par jour. Seul le groupe recevant l'icosapentéthyl à 4 g par jour a été inclus dans l'évaluation puisqu'il s'agit de la dose recommandée par Santé Canada. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la variation en pourcentage des taux de TG entre le début de l'étude et la semaine 12. Les évènements CV et les autres résultats cliniquement importants n'ont pas été évalués. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la variation en pourcentage des taux de cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (C-non-HDL), de C-LDL, d'apolipoprotéine B, de lipoprotéine de très basse densité et de phospholipase A2 associée aux lipoprotéines entre le début de l'étude et la semaine 12.

Environ 10 % des patients des deux études ont été perdus de vue durant le suivi et 30 % ont arrêté le médicament pendant plus de 30 jours; cependant, comme il n'y a pas de différence entre les groupes pour ce qui est de ces chiffres, le risque de biais associé à l'attrition a été jugé modéré. Aucune des deux études n'avait la méthodologie nécessaire pour analyser les sous-groupes. Le caractère généralisable des résultats de l'étude REDUCE-IT est une préoccupation étant donné que les avantages et les effets néfastes sont dérivés d'un seul ECR, et que seulement 43 % des patients ayant subi l'évaluation préliminaire ont été retenus dans l'étude et ont fait l'objet de la répartition aléatoire. Le caractère généralisable de la répartition de l'intensité du traitement par les statines au début de l'étude REDUCE-IT est également incertain. ANCHOR est une étude à petite échelle et à court terme qui se

concentre sur l'évaluation des variations des profils lipidiques sanguins plutôt que sur les résultats cliniques; par conséquent, cette étude montre l'effet de l'icosapentéthyl sur la réduction du taux de triglycérides, mais ne permet pas de déterminer la valeur clinique du médicament chez la population ciblée. Aucune étude faisant une comparaison indirecte des traitements n'était disponible.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- la mortalité (soit la mortalité CV et la mortalité toutes causes confondues);
- la morbidité (soit les événements CV non fatals; les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, arythmie ou angine de poitrine instable; et la revascularisation de tout type);
- la qualité de vie liée à la santé;
- les variations des taux de TG, de C-LDL, de C-HDL, et de protéine C-réactive.

Efficacité

Dans l'étude REDUCE-IT, 17 % des patients traités par l'icosapentéthyl à 4 g contre 22 % des patients du groupe du placebo ont présenté au moins un des événements du résultat composé de décès CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronaire et d'angine de poitrine instable (RRI = 0,75; IC à 95 % = 0,68 à 0,83). L'icosapentéthyl à 4 g a aussi réduit la mortalité CV (RRI = 0,80; IC à 95 % = 0,65 à 0,98), les IM non fatals (RRI = 0,69; IC à 95 % = 0,59 à 0,82), les AVC non fatals (RRI = 0,70; IC à 95 % = 0,53 à 0,93), les hospitalisations pour angine de poitrine instable (RRI = 0,67; IC à 95 % = 0,53 à 0,86), et le besoin de revascularisation coronaire (RRI = 0,66; IC à 95 % = 0,58 à 0,75) lorsqu'on le compare au placebo. L'icosapentéthyl ne procure pas d'avantage comparativement au placebo sur le plan de la mortalité globale (RRI = 0,87; IC à 95 % = 0,74 à 1,02), de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RRI = 0,97; IC à 95 % = 0,77 à 1,22) ou de l'arythmie (RRI = 1,21; IC à 95 % = 0,97 à 1,49).

Les sous-groupes d'intérêt pour l'examen clinique de l'ACMTS reposent sur le risque de MCV au début de l'étude (MCV établie ou risque élevé de MCV) et le diabète au début de l'étude (présence ou non de diabète). Les résultats des analyses par sous-groupes du critère d'évaluation principal dans REDUCE-IT sont similaires à ceux de toute la population : l'icosapentéthyl réduit le risque de résultat composé comparativement au placebo. Les résultats ne montrent pas d'effets différentiels statistiquement significatifs entre les catégories dans chacun de ces sous-groupes. Cependant, comme nous l'avons mentionné, les limites des analyses par sous-groupes empêchent de tirer des conclusions définitives.

Les données des essais REDUCE-IT et ANCHOR indiquent que l'icosapentéthyl, lorsqu'on le compare au placebo, réduit les taux de TG, de C-LDL et de protéine C-réactive à haute sensibilité par rapport au début de l'étude.

Effets néfastes (innocuité)

Dans les deux études, les événements indésirables, les événements indésirables graves et les retraits en raison d'un événement indésirable sont survenus à des fréquences similaires dans les groupes traités par l'icosapentéthyl et le placebo. Dans l'étude REDUCE-IT, la fibrillation auriculaire est survenue plus fréquemment dans le groupe traité par l'icosapentéthyl que dans le groupe du placebo (5,3 % contre 3,9 %). Or, ce ne fut pas le cas dans l'étude ANCHOR (0 % contre moins de 1 %). L'œdème périphérique est survenu plus fréquemment dans le groupe de l'icosapentéthyl que dans le groupe du placebo dans l'étude REDUCE-IT (6,5 % contre 5,0 %) ainsi que dans l'étude ANCHOR (1,3 % contre 0,9 %). Dans l'essai REDUCE-IT, des saignements graves sont survenus chez 2,7 % des patients du groupe de l'icosapentéthyl et chez 2,1 % des patients du groupe du placebo; il n'y a pas eu de décès par hémorragie dans l'un ou l'autre des groupes. Il n'y a pas de différence entre les groupes de l'icosapentéthyl et du placebo quant à la proportion d'AVC hémorragiques avérés. De plus, un pourcentage plus élevé de patients du groupe de l'icosapentéthyl que du groupe du placebo ont fait état de constipation (5,4 % contre 3,6 %).

De tous les effets néfastes notables, seule la diarrhée était légèrement plus fréquente dans le groupe du placebo (11 %) que dans le groupe d'intervention (9 %), bien qu'elle n'ait été notée que dans l'étude REDUCE-IT. Les autres événements indésirables signalés dans les deux études sont survenus chez moins de 3 % des patients et étaient similaires entre les groupes.

Cout et rapport cout/efficacité

L'icosapentéthyl est offert en capsules de 1 g, et la dose quotidienne recommandée est de 4 g, pris en deux doses distinctes de 2 g. Au prix soumis par le promoteur de 2,45 \$ la capsule de 1 g, le cout annuel du traitement est de 3 577 \$ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité fondée sur un modèle de transition d'états de Markov qui évalue les couts et les AVAQ du traitement par l'icosapentéthyl combiné aux statines comparativement aux statines seules. L'analyse a été menée sur un horizon temporel de 20 ans et s'inscrit dans la perspective d'un système public de soins de santé canadien, et les couts et les AVAQ ont été actualisés à un taux de 1,5 %. Tous les patients sont entrés dans le modèle dans l'état de santé « sans événement cardiovasculaire (ECV) » et y sont restés jusqu'à ce qu'ils subissent un ECV non fatal ou fatal (y compris le décès associé à un ECV, l'IM non fatal, l'AVC non fatal, la revascularisation coronaire et l'angine de poitrine instable). Les survivants à un ECV non fatal sont passés à l'état de santé « post-ECV non fatal »; ils pouvaient ensuite subir un autre ECV non fatal ou un ECV fatal. Les données du groupe recevant les statines seules dans l'essai REDUCE-IT ont été extrapolées au moyen de méthodes de survie paramétriques et ont été utilisées pour orienter la transition de l'état « sans ECV » à l'état « post-ECV non fatal » chez les patients recevant les statines seules. Les effets relatifs du traitement et les couts de l'icosapentéthyl associé aux statines ont été appliqués pour les cinq premières années de l'horizon temporel du modèle, ces effets étant fondés sur les RRI dérivés de l'essai REDUCE-IT pour chaque événement CV compris dans le modèle soumis. Dans l'analyse du scénario de référence du promoteur, l'icosapentéthyl plus les statines ont été associés à des couts plus élevés (12 523 \$) et un gain d'AVAQ (0,29) comparativement aux statines seules, ce qui a mené à un RCU de 42 797 \$ par AVAQ gagnée.

L'ACMTS a cerné les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le promoteur :

- Dans son examen clinique, l'ACMTS note que la population de l'essai REDUCE-IT est hautement sélective; on ignore donc si les résultats pourraient être généralisés à un contexte plus large.
- L'horizon temporel de 20 ans est insuffisant pour évaluer les effets d'un traitement sur une maladie chronique.
- On a supposé que l'icosapentéthyl était utilisé seulement durant les cinq premières années, après quoi tous les patients arrêteraient le traitement. Selon la rétroaction des cliniciens experts, les patients répondant à l'icosapentéthyl seraient susceptibles de poursuivre le traitement et d'en tirer des bienfaits tout au long de leur vie. L'hypothèse du promoteur sous-estime à la fois l'impact du traitement et les couts associés au médicament.
- Plusieurs valeurs d'utilité associées à l'état « post-événement CV non fatal » sont inexactes. Dans la plupart des cas, les valeurs d'utilité du modèle sont inférieures à celles observées dans la littérature publiée. Comme la fréquence des événements CV est plus élevée chez les patients recevant les statines seules, les résultats sur la santé s'en trouvent faussés en faveur de l'icosapentéthyl.
- En raison de la structure du modèle et du manque de données cliniques disponibles, on ignore le rapport cout/efficacité de l'icosapentéthyl par strate de risque.

L'ACMTS a entrepris une réanalyse qui comprend l'adoption d'un horizon temporel de la vie entière, l'application des couts d'acquisition du médicament et des bienfaits de l'icosapentéthyl sur la vie entière, et la révision de plusieurs valeurs d'utilité pour l'état « post-événements CV non fatals ».

Selon la réanalyse de l'ACMTS, le RCU de l'icosapentéthyl plus les statines est de 105 053 \$ par AVAQ gagnée lorsqu'on le compare aux statines seules. Ces résultats découlent principalement du cout d'acquisition du médicament. Ainsi, une réduction du prix de 43 % est requise pour que l'icosapentéthyl associé aux statines soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. On ignore le rapport cout/efficacité de l'icosapentéthyl dans une population clinique plus vaste que celle de l'essai REDUCE-IT.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 11 décembre 2019 (première réunion)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 20 mai 2020 (reconsidération; reportée au 17 juin 2020)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 17 juin 2020 (reconsidération)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.