



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Octobre 2014

Médicament	Éplérénone (Inspra) (comprimés de 25 mg et 50 mg)
Indication	L'éplérénone est indiqué 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 et de dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II de la NYHA.
Demande d'inscription	Selon l'indication
Fabricant (s)	Pfizer Canada Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens clinique et pharmacoéconomique d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire clinique

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une affection qui résulte de l'incapacité du cœur à répondre aux besoins métaboliques de l'organisme en oxygène en raison d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur.¹ Selon les statistiques de la Fondation des maladies du cœur, en 2006, 500 000 Canadiens souffraient d'insuffisance cardiaque et 50 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués chaque année.² À ces chiffres s'ajoutait un taux de mortalité annuel de 5 % à 50 % et un taux de survie de 5 ans de 50 %.² Au Canada, 54 333 hospitalisations pour IC ont été enregistrées entre 2005 et 2006.³

La moitié des patients atteints d'IC présentent une IC systolique caractérisée par une fraction d'éjection réduite (FE) (< 40 %). Les lignes directrices sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque de la Société canadienne de cardiologie de 2012⁴ recommandent l'utilisation initiale de la multithérapie accompagnée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [ARA], en cas d'intolérance aux IECA) plus un bêtabloquant chez les patients présentant une IC chronique (systolique) avec une FE réduite, en augmentant la dose jusqu'à atteindre la dose cible ou maximale tolérée ; chacun de ces médicaments a montré son effet bénéfique sur la survie dans les essais cliniques.⁴ Les diurétiques peuvent être utilisés en parallèle, selon les besoins, pour le soulagement symptomatique de la dyspnée ou de l'œdème. L'ajout d'un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (ARM) est recommandé selon la persistance des symptômes évocateurs d'une classe II à IV de la New York Heart Association (NYHA).⁴

L'éplérénone est le deuxième ARM à être commercialisé au Canada après la spironolactone.⁵ L'éplérénone est indiqué par Santé Canada comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire (CV) et d'hospitalisation pour cause d'IC chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique et de dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II de la NYHA.⁶ Le remboursement est demandé par le fabricant conformément à cette indication. 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 (IM) chez les patients adultes cliniquement stables qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (FE ≤ 40 %).

L'objectif de cette analyse documentaire systématique était d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs de l'éplérénone 25 mg à 50 mg par jour dans le traitement des patients atteints d'IC systolique chronique et de dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II de la NYHA.

Résultats et interprétation

Études incluses

Les données probantes pour cet examen sont tirées de la phase III d'un seul essai randomisé (1:1) à double insu (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), contrôlé par placebo comprenant 2 737 patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique et de dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II de la NYHA. Au cours de cet essai, les patients ont reçu soit de l'éplérénone à 25 mg/jour (augmenté à 50 mg par jour après quatre semaines) soit un placebo correspondant. Le résultat des paramètres primaires d'efficacité de l'essai EMPHASIS-HF consistait en un composite incluant les décès pour cause cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Prévu pour être un essai événementiel, EMPHASIS-HF a été initialement conçu pour se dérouler pendant environ 48 mois jusqu'à ce que 813 points d'aboutissement du paramètre primaire d'efficacité soient atteints. Toutefois, l'essai a été interrompu peu de temps après une durée médiane de 21 mois de suivi lorsqu'une analyse intermédiaire a révélé que les règles d'arrêt spécifiées au préalable pour évaluer l'efficacité étaient réunies.

Alors que les sujets de l'essai sont en grande partie représentatifs des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe II au Canada, les patients d'Amérique du Nord (< 10 %) et les patients noirs (2,5 %) sont sous-représentés. On craint également que des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires aient été recrutés pour les besoins de cet essai, ce qui pourrait affecter la généralisation des résultats dans la pratique clinique canadienne. Selon l'expert clinique consulté dans le cadre de cet examen, la spironolactone est

utilisée en pratique clinique pour traiter cette population, bien qu'il y ait une paucité des données probantes concernant l'efficacité et l'innocuité de la spironolactone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II. La décision d'utiliser exclusivement un comparateur de placebo dans l'essai EMPHASIS-HF donne lieu à une grande incertitude au sujet de l'efficacité comparative et de l'innocuité de l'éplérénone et de la spironolactone pour l'insuffisance cardiaque légère.

Efficacité

Les résultats des paramètres primaires d'efficacité de l'essai EMPHASIS-HF se composent des décès pour cause cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ces événements sont survenus chez 249 patients (18,3 %) du groupe prenant l'éplérénone comparativement à 356 (25,9 %) patients du groupe placebo, privilégiant ainsi l'éplérénone (risque relatif [RR] 0,63 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,54 à 0,74). Un examen des composants individuels du composite suggère que le conducteur principal était la réduction des cas de première hospitalisation pour IC (éplérénone [EPL] 164 [12,0 %] par rapport au placebo [PL] 253 [18,4 %]) ; en comparaison, l'ampleur de la réduction du risque dans le temps était plus petite pour les décès pour cause CV (EPL 147 [10,8 %] contre PL 185 [13,5 %]). Le nombre de sujets à traiter (NST) permettant d'éviter l'apparition d'un événement composite primaire par année de suivi a été signalé à 19 (intervalle de confiance de 95 %, 15 à 27).⁷ Les décès toutes causes confondues étaient également moins fréquents dans le groupe recevant l'éplérénone (171 [12,5 %]) que dans le groupe placebo (213 [15,5 %]) (RR 0,76 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,62 à 0,93) ; le NST permettant de reporter un décès par année de suivi était de 51 (intervalle de confiance de 95 %, 32 à 180).⁷ Une différence statistiquement significative favorisant l'éplérénone a aussi été observée parmi les résultats secondaires suivants figurant dans le protocole d'examen systématique : décès pour cause CV (RR 0,76 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,61 à 0,94), hospitalisations toutes causes confondues (RR 0,77 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,67 à 0,88), hospitalisations pour cause d'IC (RR 0,58 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,47 à 0,70), hospitalisation pour cause CV (RR 0,69 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,60 à 0,81) et apparition de fibrillation auriculaire (FA) ou de flutter (RR 0,59 [intervalle de confiance de 95 %, 0,38 à 0,91]). Toutefois, le composite d'infarctus du myocarde fatals et non fatals n'était pas en faveur de l'éplérénone (RR 1,32 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,84 à 2,06). Le constat des analyses du sous-groupe concernant le résultat du composite de l'efficacité primaire était généralement cohérent avec les résultats globaux.

Effets nuisibles

Étant donné que 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 à cause de la période restreinte au cours de laquelle les patients ont été exposés au traitement. En outre, l'interprétation des données des effets indésirables est compliquée par le chevauchement entre l'évènement clinique (efficacité) et les données des effets indésirables, où les résultats d'efficacité tels que les événements cardiovasculaires ont été inclus dans le signalement de l'incidence globale des effets indésirables.

La fréquence globale des effets indésirables était similaire dans le groupe recevant l'éplérénone (72,0 %) et le groupe placebo (73,6 %). À l'exception de l'insuffisance cardiaque, la plupart des effets indésirables se sont produits à une faible fréquence entre les deux groupes sans un modèle particulier de concentration. L'hyperkaliémie était deux fois plus fréquente avec la prise de l'éplérénone qu'avec le placebo (EPL 8,0 % contre PL 3,7 %) ; l'insuffisance rénale et l'hypotension étaient similaires entre les groupes. La gynécomastie ou autre mastopathie étaient rares et n'ont pas été plus fréquemment observées dans le groupe recevant l'éplérénone. À l'exception de l'insuffisance cardiaque, les effets indésirables graves étaient également peu fréquents et comparables dans les deux groupes de traitement. Les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) étaient similaires entre les groupes. Une étude de prolongation ouverte d'une durée de 12 mois a été réalisée à la suite de la fin prématurée de la phase à double insu. Aucun signal d'innocuité supplémentaire n'a été identifié à partir de ces données d'observation. La raison pour laquelle seulement moins de la moitié des patients prenaient un IECA (ou ARA) au cours de la phase ouverte demeure toutefois incertaine. (Annexe 6 : SUMMARY OF OTHER STUDIES pour un sommaire des données)

Autres considérations

Emplois non conformes de médicaments

Après discussion avec l'expert clinique consulté pour cette étude, les emplois non conformes possibles de l'éplérénone ci-après ont été identifiés :

- IC avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (FEVG)
- IC décompensée aigüe
- IC asymptomatique (classe I de la NYHA) avec FEVG réduite
- Patients atteints d'IC avec FEVG réduite :
 - < 55 ans
 - > 75 ans
 - souffrant d'insuffisance rénale
- Traitement de l'hypertension
- Traitement de l'œdème périphérique non cardiaque

Sommaire pharmacoéconomique

Résumé de l'analyse économique

Le fabricant a indiqué que l'analyse cout-utilité a été réalisée à l'aide d'une méthode de simulation à événements discrets, laquelle a ensuite été utilisée pour remplir un tableur Excel. La population cible correspondait à celle indiquée par Santé Canada. Le fabricant a indiqué que lors de la saisie, certains événements vécus par les patients ne les excluaient pas du modèle (hospitalisation pour cause cardiovasculaire, hospitalisation pour cause d'IC, fibrillation auriculaire, effets indésirables, abandon), tandis que d'autres événements les excluaient effectivement du modèle (mortalité liée à un événement cardiovasculaire, mortalité non reliée à un événement cardiovasculaire, implantation d'un appareil). Le fabricant a indiqué que les données relatives aux patients de l'essai EMPHASIS-HF ont servi à déterminer les équations de risque des événements en ajustant la distribution selon le moment de l'apparition de chaque événement, ces distributions fournissant une base pour le modèle de simulation de cohorte. Les éléments du cout inclus dans l'étude se composent du cout des médicaments, de l'hospitalisation, des effets indésirables et du cout d'implantation des appareils ainsi que du cout de la prise en charge de la maladie et de la surveillance médicale. Les valeurs utilitaires primaires ont été obtenues d'une sous-population participant au précédent essai « Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study » (EPHESUS), en effectuant diverses modifications à ces valeurs et aux valeurs de désutilité (à partir de sources variées) qui auraient été utilisées pour déterminer les valeurs d'utilité générale pour chaque patient dans le modèle. L'horizon temporel pour l'analyse a été fixé à la durée de vie du patient. Cependant, l'espérance de vie de ces patients n'est pas indiquée. Les résultats de l'évaluation économique du fabricant indiquent que l'éplérénone combiné au traitement classique optimal est plus coûteux que le traitement classique optimal seul (51 378 \$ contre 44 576 \$), mais mène à davantage d'années de vie ajustées par leur qualité (5.29 contre 4.36), ce qui résulte en un rapport cout-utilité différentiel de 7 347 \$ par année de vie ajustée par sa qualité qui est acquise.

Interprétations et Limitations principales

Les limitations principales de l'évaluation économique du fabricant sont les suivantes :

Manque de transparence du modèle : le manque de transparence et l'incapacité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) à évaluer indépendamment la logique du modèle n'ont pas permis au PCEM de vérifier le modèle.

Patients inclus dans la population modélisée : le fabricant n'indique pas ce qui arrive aux patients une fois qu'ils ne font plus partie de la classe II de la NYHA au sein du modèle. D'après les commentaires cliniques du PCEM, il a été suggéré que les classes de la NYHA correspondaient à des états subjectifs et transitoires et donc, la modélisation des autres classes de la NYHA et l'inclusion de la spironolactone auraient constitué une analyse de scénario appropriée. Le rapport de l'examen clinique du PCEM note qu'il y a de l'incertitude quant à la mesure dans laquelle les patients étudiés reflètent la population typique de patients atteints d'IC de la classe II de la NYHA observés en pratique clinique.

Modélisation et hypothèses pour les hospitalisations ultérieures : étant donné le manque de transparence du modèle présenté, on ignore quelle approche a été utilisée pour modéliser les événements subséquents (hospitalisations et effets indésirables). Étant donné le nombre minimale d'événements survenus au cours de l'essai clinique, la validité de la présomption des effets du traitement au-delà de deux hospitalisations a également été mise en doute, particulièrement si on considère que les hospitalisations ultérieures n'étaient pas établies comme étant un point d'aboutissement. Les patients subissant de multiples hospitalisations ultérieures qui ont été inclus pourraient représenter ceux qui ne font plus partie de la classe II et qui sont atteints de diverses maladies concomitantes. Les bienfaits de l'éplérénone pourraient être surestimés.

Résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments

Le PCEM n'a pu procéder aux analyses compte tenu du manque de transparence du modèle et de l'impossibilité d'exécuter indépendamment des analyses d'intérêt.

Conclusions

Bien que le PCEM ait été incapable d'évaluer pleinement l'évaluation économique du fabricant, le rapport d'examen clinique du PCEM indique que l'éplérénone semble réduire le nombre d'hospitalisations initiales pour les patients atteints d'IC de classe II de la NYHA avec une FEVG ≤ 35 %. La façon dont cela se traduit dans l'augmentation de la rentabilité de l'éplérénone d'après le modèle économique du fabricant ne pouvait être totalement évaluée.

Au prix indiqué, l'éplérénone coûte 2,61 \$ par jour (25 mg et 50 mg), soit environ 955 \$ par année.

Dans un essai contrôlé randomisé à double insu (ECR) conçu adéquatement, il a été démontré que l'éplérénone réduit le risque d'apparition d'événements composites (mortalité pour cause cardiovasculaire (CV) et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparativement au placebo chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la NYHA. Les composants individuels du résultat composite sont survenus à un taux inférieur dans le groupe recevant l'éplérénone par rapport au placebo, et la différence est statistiquement significative. Le nombre de décès toutes causes confondues est plus faible dans le groupe recevant l'éplérénone (12,5 %) que dans le groupe placebo (15,5 %). Aucune donnée relative à la qualité de vie n'a été recueillie au cours de l'essai. Par ailleurs, il n'y avait aucune analyse des changements de classe de la NYHA au fil du temps. Le profil d'innocuité de l'éplérénone semble similaire à celui du placebo, bien que l'hyperkaliémie ait été deux fois plus fréquente avec la prise de l'éplérénone. Les événements indésirables graves (autres que l'insuffisance cardiaque) étaient rares, tandis que les ACEI étaient similaires entre les groupes. En raison de l'interruption prématurée de l'essai pour des raisons d'efficacité après une durée médiane de 21 mois seulement, le risque à long terme des effets indésirables peut être sous-estimé. Il n'existe aucune donnée probante étayant l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'éplérénone et de la spironolactone chez les patients atteints d'IC systolique chronique de classe II de la NYHA.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RESULTATS

Résultat	EMPHASIS-HF ⁸	
	Éplérénone (n = 1,364)	Placébo (n = 1,373)
Mortalité CV ou hospitalisation pour cause d'IC		
n (%)	249 (18,3)	356 (25,9)
RR (Intervalle de confiance de 95 %)	0,63 (0,54 à 0,74)	
Valeur de P	< 0,0001	
Mortalité CV		
n (%)	147 (10,8)	185 (13,5)
RR (Intervalle de confiance de 95 %)	0,76 (0,61 à 0,94)	
Valeur de P	0,012	
Hospitalisation pour cause d'IC		
n (%)	164 (12,0)	253 (18,4)
RR (Intervalle de confiance de 95 %)	0,58 (0,47 à 0,70)	
Valeur de P	< 0,0001	
Mortalité toutes causes confondues		
n (%)	171 (12,5)	213 (15,5)
RR (Intervalle de confiance de 95 %)	0,76 (0,62 à 0,93)	
Valeur de P	0,0081	
Hospitalisation toutes causes confondues		
n (%)	408 (29,9)	491 (35,8)
RR (Intervalle de confiance de 95 %)	0,77 (0,67 à 0,88)	
Valeur de P	< 0,0001	
EI		
n (%)	979 (72,0)	1007 (73,6)
EIG		
n (%)	509 (37,4)	614 (44,9)
ACEI		
n (%)	188 (13,8)	222 (16,2)
Inconvénients notables		
Hyperkaliémie ⁷	109 (8,0)	50 (3,7)
Hypotension ⁷	46 (3,4)	37 (2,7)
Insuffisance rénale ⁷	57 (4,2)	36 (2,6)

EI = effets indésirables ; CV = cardiovasculaire ; EMPHASIS-HF = Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure ; IC = insuffisance cardiaque ; RR = risque relatif ; EIG = effets indésirables graves ; ACEI = abandons pour cause d'effets indésirables.