

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Empagliflozine (Jardiance)

Indication : Indiqué en appoint au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque chronique chez l'adulte.

Promoteur : Boehringer Ingelheim Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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 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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Jardiance?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Jardiance en appont au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque chronique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Jardiance ne doit être remboursé que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (le cœur ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme) chez les patients de 18 ans et plus dont le cœur est trop faible (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [ICFER]) ou trop rigide (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [ICFEP]). La limitation de l'activité physique des patients est légère (classe fonctionnelle II selon la classification de la New York Heart Association [NYHA]) ou marquée (classe fonctionnelle NYHA III).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Jardiance ne doit être remboursé que si son cout est inférieur à celui de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique et il doit être prescrit en appont au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque chronique.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues de deux essais cliniques, Jardiance réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes d'économie de la santé, Jardiance ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Le Comité détermine que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le cout plus élevé de Jardiance par rapport à la dapagliflozine dans le traitement de l'ICFER.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Jardiance dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique devrait couter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 170 069 261 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque?

L'insuffisance cardiaque (IC) est une affection dans laquelle le cœur ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle peut être qualifiée d'aigüe (aucun signe ou symptôme avant-coureur d'une IC) ou de chronique (affaiblissement lent et progressif du cœur qui a de plus en plus de mal à pomper suffisamment de sang dans l'organisme). La gravité de l'IC comporte 4 stades allant des patients sans symptômes d'IC (classe I de la NYHA) aux patients présentant des symptômes d'IC à l'occasion d'une activité physique légère, ou même au repos (classe IV de la NYHA).

Besoins non comblés en contexte d'insuffisance cardiaque

Il n'y a pas de traitement efficace offert aux patients atteints d'ICFEP chronique. Le traitement usuel est le seul traitement auquel ces patients ont accès; Jardiance (en appoint au traitement usuel) représente donc une option chez les patients atteints d'ICFEP. Chez les patients atteints d'ICFEr, Jardiance (en appoint au traitement usuel) peut être utilisé à la place de la dapagliflozine (en appoint au traitement usuel).

Combien coute Jardiance?

On s'attend à ce que le traitement par Jardiance coute annuellement environ 1 010 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Selon deux essais cliniques randomisés (ECR) multicentriques de phase III menés à double insu contre placebo (EMPEROR-Reduced, N = 3 730 et EMPEROR-Preserved, N = 5 988), l'empagliflozine procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints d'IC chronique. D'après les deux essais EMPEROR, par comparaison au placebo, un traitement par l'empagliflozine (en appoint au traitement pharmacologique usuel de l'IC) est associé à une réduction statistiquement significative et d'importance clinique du risque instantané de premier évènement cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC) (essai EMPEROR-Reduced : rapport des risques instantanés [RRI] de 0,75 et intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,65 à 0,86; essai EMPEROR-Preserved : RRI de 0,79 et IC à 95 % de 0,69 à 0,90). Le risque de HIC récurrente est significativement plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo dans les deux essais (essai EMPEROR-Reduced : RRI de 0,70 et IC à 95 % de 0,58 à 0,85; essai EMPEROR-Preserved : RRI de 0,73 et IC à 95 % de 0,61 à 0,88). Le taux annuel de diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est significativement moins important dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo dans les deux essais.

le CCEM conclut que l'empagliflozine répond à certains des besoins exprimés par les patients (besoin de nouveaux traitements efficaces et d'un meilleur accès à des traitements éprouvés) puisque ce traitement représente une option chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) et une solution de remplacement de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr).

Le Comité se penche sur les analyses exploratoires menées par l'ACMTS, qui évaluent le rapport cout/efficacité de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel par rapport au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFEp, et par rapport à la dapagliflozine en appoint au traitement usuel et au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFEr. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'empagliflozine et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, chez le sous-groupe de patients atteints d'une ICFEp de classe II de la NYHA, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel est de 13 857 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au traitement usuel, tandis que chez les sous-groupes de patients atteints d'une ICFEp de classe III et de classe IV, le RCED est meilleur pour le traitement usuel que pour l'empagliflozine en appoint au traitement usuel (cette combinaison étant plus couteuse et associée à un moins grand nombre d'AVAQ). Chez les patients atteints d'ICFEr, l'empagliflozine en appoint au traitement usuel est moins couteuse et moins efficace (donc associée à moins d'AVAQ gagnées) que la dapagliflozine en appoint au traitement usuel chez les sous-groupes de patients atteints d'IC de classe II et de classe III ou IV de la NYHA. Étant donné le haut degré d'incertitude associé au rapport cout/efficacité de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel en raison du modèle choisi par le promoteur et du manque de données probantes cliniques comparant cette combinaison à la dapagliflozine en appoint au traitement usuel, rien ne justifie un prix plus élevé pour l'empagliflozine que pour la dapagliflozine.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement n'est remboursé que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'IC, toutes FEVG confondues.	Les patients participant aux deux essais EMPEROR avaient au moins 18 ans et avaient reçu un diagnostic d'IC chronique au moins 3 mois avant leur recrutement. Les patients de l'essai EMPEROR-Reduced ont une FEVG \leq 40 %, tandis que ceux de l'essai EMPEROR-Preserved ont une FEVG > 40 %. Cela correspond à l'indication autorisée par Santé Canada pour l'empagliflozine dans le traitement de l'IC.	—
2. Les patients sont atteints d'une IC de classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.	L'efficacité de l'empagliflozine dans le traitement de l'IC chronique a principalement été montrée chez les patients atteints d'une IC de classe II ou III de la NYHA. Lors des deux essais EMPEROR, les patients atteints d'une IC de classe I étaient exclus et les participants comptaient très peu de patients atteints d'une IC de classe IV de la NYHA (entre 0,3 % et 0,6 %).	—
Prescription		
3. L'empagliflozine est prescrite en appoint au traitement usuel.	Cette condition est conforme à l'indication autorisée par Santé Canada visant l'empagliflozine.	—
Prix		
4. Le prix de l'empagliflozine est négocié de manière à ce que son coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de la dapagliflozine dans le traitement de l'IC chronique.	L'empagliflozine est rentable au prix soumis chez les patients atteints d'une ICfEp, mais pas chez les patients atteints d'une ICfEr. Chez cette population, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de l'empagliflozine par rapport à la dapagliflozine.	—
Faisabilité de l'adoption		
5. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel.	Au prix indiqué, l'impact budgétaire du remboursement de l'empagliflozine devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année. Il faut donc s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; IC = insuffisance cardiaque; ICfEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICfEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; NYHA = New York Heart Association

Points de discussion

- L'empagliflozine doit être prescrite en appoint au traitement usuel. Le traitement usuel actuel de l'ICFEr comprend une « trithérapie » de base constituée de bêtabloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). Selon les cliniciens experts consultés, les stratégies actuelles de traitement de l'ICFEr se limitent aux traitements symptomatiques axés principalement sur la maîtrise des symptômes plutôt que sur les bénéfices en matière de morbidité et de mortalité, comme les ARA, les ARM et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN), tandis que les inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2) entraînent un bénéfice clair chez ces patients.
- Lors des deux essais EMPEROR, la différence temporelle de survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou de la première HIC attestée chez les patients atteints d'IC est statistiquement significative à l'avantage de l'empagliflozine. Bien que la signification statistique individuelle des différents éléments du critère d'évaluation composite n'ait pas été testée en bonne et due forme, cette différence est probablement attribuable principalement à la réduction des HIC. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les durées moyennes d'exposition au traitement et de période de suivi des deux essais étaient vraisemblablement trop courtes pour observer un effet bénéfique de l'empagliflozine sur la mortalité.
- Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les cliniciens n'effectuent des analyses du fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) que dans 10 % à 20 % des cas, quand ils ne sont pas certains du diagnostic d'IC. Par conséquent, les analyses du NT-proBNP peuvent appuyer un diagnostic d'IC mais ne sont pas nécessaires.
- L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un paramètre jugé important tant par les patients que par les cliniciens experts, et un objectif important dans le traitement de l'IC. Les scores total des symptômes et résumé au questionnaire Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) avantagent l'empagliflozine par rapport au placebo dans les deux essais EMPEROR. Cependant, les résultats doivent être interprétés comme des données de soutien puisque ce paramètre ne faisait pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et que l'on a constaté un fort taux d'attrition aux dernières périodes de suivi.
- La dose d'empagliflozine recommandée dans le traitement de l'IC est de 10 mg, alors que la dose autorisée par Santé Canada dans le traitement du diabète de type 2 est de 25 mg ou 10 mg. Aucune donnée probante ne porte à croire que des doses supérieures à 10 mg procureraient un bénéfice additionnel aux patients atteints d'IC chronique.
- Le CCEM se penche sur les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur, qui fournit des estimations de l'efficacité comparative de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel et de la dapagliflozine en appoint au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFEr. [REDACTED]

Contexte

L'IC est une affection clinique dans laquelle le cœur ne parvient pas à pomper suffisamment de sang dans l'organisme pour répondre aux besoins métaboliques des tissus et des organes. Elle est causée par une atteinte structurelle ou fonctionnelle du remplissage du ventricule ou de l'éjection du sang. Au Canada, on estime que 669 000 personnes de plus de 40 ans sont atteintes d'IC, avec une prévalence normalisée selon l'âge de 3,5 %. Entre 2001 et 2013, au Canada, le taux d'incidence de l'IC normalisé selon l'âge a baissé, de même que le taux de mortalité toutes causes confondues normalisé selon l'âge parmi les personnes atteintes d'IC. Cependant, les personnes de plus de 40 ans atteintes d'IC et vivant au Canada ont un risque six fois plus important de mourir que les personnes qui ne sont pas atteintes d'IC. L'ICFEp représente au moins 50 % des cas d'IC, et la prévalence de cette affection augmente. Selon des données probantes, les taux de morbidité et de mortalité sont similaires ou comparables entre les patients atteints d'ICFEp et ceux atteints d'ICFEr. Parmi les symptômes habituels de l'IC, on compte la dyspnée (essoufflement) et la fatigue, l'intolérance à l'exercice et la rétention liquidienne. Cette dernière peut à son tour causer une congestion pulmonaire et un œdème périphérique (touchant principalement les pieds, les chevilles ou les jambes) qui peut altérer significativement la qualité de vie des patients. La prise en charge pharmacologique actuelle de l'ICFEr comprend les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'ACE ou les ARA ainsi que les ARM, le sacubitril ou le valsartan, l'ivabradine et les inhibiteurs du SGLT2. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les stratégies actuelles de traitement de l'ICFEp se limitent aux traitements symptomatiques axés sur la maîtrise des symptômes plutôt que sur les bénéfices en matière de morbidité et de mortalité et comprennent les ARA, les ARM et le sacubitril ou le valsartan.

Santé Canada a autorisé l'utilisation de l'empagliflozine chez les adultes en traitement d'appoint au traitement usuel de l'IC chronique. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT2. Au travers de cette inhibition, l'empagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins et abaisse le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose. Elle existe sous forme de comprimés de 10 mg ou 25 mg qui s'administrent par voie orale. La posologie de l'empagliflozine recommandée dans le traitement de l'IC chronique est de 10 mg une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse de deux essais cliniques menés chez des adultes atteints d'IC chronique;
- l'analyse d'une CTI soumise par le promoteur et d'une CTI issue d'une recherche documentaire;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, la Fondation HeartLife;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations des patients

Les observations de patients et d'aidants reçues à l'occasion du présent examen ont été recueillies par la Fondation HeartLife, un organisme national de bienfaisance qui informe et soutient les patients et leurs aidants grâce à son réseau étendu, et les aide à avoir accès aux traitements et aux derniers résultats de la recherche. Les renseignements utilisés à l'occasion du présent examen ont été recueillis lors d'entrevues en personne avec 3 patients et 1 aidant, d'un sondage en ligne mené en avril 2022 auprès de 12 personnes, d'un groupe virtuel de soutien de 11 personnes et d'une analyse documentaire d'articles révisés par des pairs.

Les patients soulignent les symptômes habituels de l'IC, comme l'essoufflement, la fatigue extrême, l'hypotension, les étourdissements, les œdèmes et les ballonnements. Selon les observations de patients reçues, l'IC est incurable et s'aggrave progressivement avec le temps si elle n'est pas traitée. Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements novateurs qui améliorent à la fois leur longévité et leur qualité de vie, étant donné qu'ils sont nombreux à être intolérants aux bêtabloquants, et, dans certains cas, aux inhibiteurs de l'ECA. Les répondants souhaitent un meilleur accès aux traitements éprouvés et une amélioration de leurs capacités fonctionnelles et de leur qualité de vie afin de passer du temps avec leurs proches et de pouvoir travailler normalement, faire des activités de plein air et voyager. Parmi les répondants, 16 personnes ayant déjà reçu l'empagliflozine rapportent que ce médicament est efficace pour améliorer la fraction d'éjection, atténuer l'essoufflement et augmenter le niveau d'énergie. Selon le sondage effectué par la Fondation HeartLife (N = 12), environ 33,3 % des répondants se sentent mieux après avoir pris de l'empagliflozine, tandis que 8,3 % d'entre eux se sentent moins bien. D'après les résultats du sondage, environ 33,3 % des répondants estiment que les effets secondaires sont maîtrisables, tandis que 25 % pensent le contraire. Les effets secondaires fréquemment signalés sont la fatigue et les infections des voies urinaires.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, au Canada, de nombreux patients atteints d'ICFEr ne font pas l'objet d'une évaluation par un spécialiste, et il faudrait davantage de spécialistes étant donné la croissance du nombre de patients. Les cliniciens experts remarquent aussi que l'utilisation des traitements pharmacologiques et des dispositifs médicaux recommandés par les lignes directrices pour un objectif précis chez les patients atteints d'ICFEr est insuffisante. Ils estiment que les stratégies actuelles de traitement de l'ICFEr se limitent aux traitements symptomatiques comme les ARA, les ARM et les IRAN, axés principalement sur la maîtrise des symptômes plutôt que sur les bénéfices en matière de morbidité ou de mortalité, alors que les inhibiteurs du SGLT2 entraînent un bénéfice clair chez cette population. Ils indiquent que l'empagliflozine peut servir de solution de rechange à la dapagliflozine en combinaison avec d'autres traitements pharmacologiques recommandés par les lignes directrices pour un objectif précis chez les patients atteints d'ICFEr, et qu'il deviendra probablement l'un des traitements de première intention chez les patients atteints


d'ICFep en raison de sa facilité d'utilisation, de la puissance des données probantes, de son profil d'innocuité et du fait que c'est un médicament bien connu du fait de son utilisation chez les patients atteints de diabète de type 2. Les patients chez lesquels l'empagliflozine risque le moins d'être bénéfique sont les patients ayant de faibles taux de NT-proBNP et ceux dont la maladie est de classe I ou IV de la NYHA, en raison du peu de données probantes cliniques. Les cliniciens experts indiquent qu'en pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée selon la fréquence des HIC qui, en diminuant, peuvent entraîner une réduction de la mortalité, une amélioration de la qualité de vie et une dégradation plus lente de la fonction rénale. Ils remarquent également que les hospitalisations pour cause d'IC représentent un fardeau financier majeur pour le système de santé. Les cliniciens experts estiment qu'il faut prendre en compte les facteurs suivants au moment de prendre la décision d'arrêter un traitement par l'empagliflozine : l'apparition d'une insuffisance rénale grave (DFGe < 15 ml/min) et d'une acidocétose diabétique euglycémique chez les patients atteints de diabète, qui sont des événements indésirables (EI) graves, ainsi que le passage à une maladie de classe fonctionnelle IV de la NYHA. Les cliniciens experts précisent que l'empagliflozine est déjà largement utilisée par les fournisseurs de soins primaires et les endocrinologues dans la prise en charge du diabète, par les néphrologues pour réduire le déclin de la fonction rénale et par les cardiologues.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponses
Comparateurs pertinents	
<p>Problèmes liés au choix du comparateur utilisé dans les essais cliniques soumis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seulement un autre inhibiteur du SGLT2, la dapagliflozine, est autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'ICFep. • La dapagliflozine a reçu une recommandation de remboursement favorable en décembre 2020 dans le traitement des patients atteints d'IC de classe II ou III de la NYHA. Ce médicament avait à l'origine été soumis à l'ACMTS dans le traitement des patients atteints d'une IC de classe II, III ou IV de la NYHA. • Cependant, les données probantes soumises par le promoteur ne comprennent pas de comparaison directe avec la dapagliflozine puisqu'il a soumis deux essais menés contre placebo : <ul style="list-style-type: none"> ◦ l'essai EMPEROR-Reduced, mené chez des patients atteints d'une ICFep confirmée (FEVG ≤ 40 %), avec ou sans diabète de type 2; ◦ l'essai EMPEROR-Preserved, mené chez des patients atteints d'une ICFep confirmée (FEVG > 40 %), avec ou sans diabète de type 2. 	<p>Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>

Question de mise en œuvre	Réponses
<p></p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la recommandation est de restreindre l'utilisation de l'empagliflozine au traitement de l'IC chez des patients dont la maladie est de classe II ou III de la NYHA, ce qui correspondrait à la recommandation du CCEM quant au remboursement de la dapagliflozine, existe-t-il des données probantes appuyant l'utilisation de l'un de ces agents plutôt que l'autre? • L'un des motifs d'exclusion des deux essais est « l'utilisation actuelle ou antérieure d'un inhibiteur du SGLT2 ». Si la recommandation est de rembourser l'empagliflozine dans le traitement des patients atteints d'une IC de classe II, III ou IV de la NYHA et que la maladie d'un patient atteint la classe IV de la NYHA pendant le traitement par la dapagliflozine, existe-t-il des données probantes appuyant le passage à l'empagliflozine? • Le promoteur estime qu'il existe un besoin important de traitements supplémentaires de l'ICFEr et de l'ICFEp. Le CCEM ou les cliniciens experts partagent-ils cet avis, et si oui, l'empagliflozine répond-elle à ce besoin? 	<p>Il n'existe aucun essai de comparaison directe entre l'empagliflozine et la dapagliflozine, mais ces deux traitements entraînent des bénéfices similaires chez des populations semblables. Il existe davantage de similitudes que de différences entre les populations de patients et les résultats obtenus. Il n'existe pas de données probantes appuyant clairement l'un de ces traitements plutôt que l'autre.</p> <p>La recommandation est de rembourser l'empagliflozine dans le traitement des patients atteints d'une IC de classe II ou III de la NYHA.</p> <p>Il existe un besoin de nouveaux traitements efficaces et d'un meilleur accès aux traitements éprouvés. À l'instar des cliniciens experts, le CCEM estime que dans le traitement de l'ICFEp, l'empagliflozine serait utilisée en appoint au traitement actuel, mais que dans le traitement de l'ICFEr, il s'agirait d'une option de rechange à la dapagliflozine.</p> <p>Selon les cliniciens experts, d'autres essais portant sur des inhibiteurs du SGLT2 sont en cours et leurs résultats devraient bientôt être publiés.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des provinces ou territoires remboursent la dapagliflozine dans le traitement de l'IC ou sont en voie de le faire. • L'état d'inscription et les critères de remboursement de ce traitement sont similaires; il est remboursé de façon restreinte selon certains critères chez les patients dont la maladie est de classe II ou III de la NYHA ou en traitement d'appoint au traitement usuel chez les patients dont la FEVG est inférieure à 40 %. • Voici certaines exceptions : <ul style="list-style-type: none"> ◦ remboursement sans condition chez la population bénéficiaire du Programme des services de santé non assurés, dans les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon, les Forces armées canadiennes et Service correctionnel du Canada; ◦ remboursement sans condition avec des remarques thérapeutiques correspondant au critère de remboursement en Ontario. 	<p>Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • D'après les critères actuels, il est possible d'utiliser l'empagliflozine en combinaison avec d'autres traitements de deuxième intention de l'IC, parmi lesquels le sacubitril et le valsartan et/ou l'ivabradine. • En plus du traitement usuel actuel, existe-t-il des données probantes appuyant l'utilisation de l'empagliflozine en combinaison avec le sacubitril et le valsartan et/ou l'ivabradine? 	<p>Oui. Lors des deux essais EMPEROR, des patients ont reçu à la fois un IRAN (de la classe du sacubitril et du valsartan) et l'ivabradine (en combinaison avec l'empagliflozine). Cependant, les cliniciens experts remarquent qu'il existe probablement davantage de données probantes appuyant le fait qu'un plus grand nombre de patients recevaient le sacubitril et le valsartan, puisqu'habituellement, l'ivabradine n'est utilisée que chez les patients qui ne tolèrent pas les bêtabloquants ou dont le rythme</p>

Question de mise en œuvre	Réponses
Prescription	
	<p>cardiaque n'est pas descendu sous les 70 bpm sous bêtabloquant; par conséquent, le nombre de patients recevant l'ivabradine serait relativement petit.</p> <p>D'après leur expérience clinique, les cliniciens experts estiment qu'entre 1 % et 2 % de leurs patients reçoivent l'ivabradine. Cela étant, ils ne pensent pas que l'utilisation de l'empagliflozine en combinaison avec le sacubitril et le valsartan et/ou l'ivabradine pose problème.</p>
Aspects systémique et économique	
<ul style="list-style-type: none"> • Il existe des prix négociés confidentiels à la fois pour la dapagliflozine et l'empagliflozine. • La dapagliflozine a reçu des recommandations favorables du CCEM dans le traitement du diabète de type 2 et de l'IC, et un examen rapide vient d'être publié au sujet de l'insuffisance rénale chronique. • L'empagliflozine a reçu des recommandations favorables du CCEM dans le traitement du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires à risque élevé et de l'IC. <p>Si le traitement est remboursé dans davantage d'indications, cela aura-t-il un effet sur les négociations futures?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CCEM estime qu'un remboursement dans davantage d'indications aurait un effet sur les négociations futures et reconnaît que l'accessibilité de l'empagliflozine pourrait avantager les régimes d'assurance médicaments en matière de négociations de prix.</p>

Bpm = battements par minute; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC = insuffisance cardiaque; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICFEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; IRAN = inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = cotransporteur du sodium-glucose de type 2

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'analyse systématique porte sur deux ECR pivots de phase III menés à double insu contre placebo (EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved). Ces deux essais sont multinationaux et multicentriques, et comprennent des établissements au Canada. L'essai EMPEROR-Reduced (N = 3 730) vise à évaluer la supériorité de l'empagliflozine à 10 mg par rapport à un placebo en appoint au traitement usuel chez des patients atteints d'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (FEVG \leq 40 %). Les patients participant à cet essai ont en moyenne 66,8 ans (écart-type [É.-T.] de 11,0 ans), 76,1 % sont des hommes et 23,9 %, des femmes, la FEVG est de 27,5 % en moyenne (É.-T. de 6,0) et la maladie de la plupart des patients (soit 75,1 %) est de classe fonctionnelle II de la NYHA. L'essai EMPEROR-Preserved (N = 5 988) vise à évaluer la supériorité de l'empagliflozine à 10 mg par rapport à un placebo en appoint au traitement usuel chez des patients atteints d'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche préservée (FEVG > 40 %). Les patients participant à cet essai ont en moyenne 71,9 ans (É.-T. de 9,4 ans), 55,3 % sont des hommes et 44,7 %, des femmes, la FEVG est de 54,3 % en moyenne (É.-T. de 8,8) et la maladie de la plupart des patients (soit 81,5 %) est de classe fonctionnelle II de la NYHA.

Dans les deux essais EMPEROR, le critère d'évaluation principal de l'efficacité est le temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou de la première HIC attestée, et les principaux critères d'évaluation secondaires sont la survenue d'une HIC attestée (première occurrence et occurrences suivantes) et la variation du DFGe par rapport au départ, calculé d'après la variation du taux de créatinine obtenu par l'équation du groupe Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Parmi les autres critères d'évaluation secondaires et exploratoires de ces essais pertinents pour le présent examen de l'ACMTS, on compte d'autres critères en lien avec les hospitalisations et la mortalité ainsi que des critères rapportés par les patients, comme la QVLS et les symptômes d'IC selon les questionnaires KCCQ et 5Q-5D-5L, et les capacités fonctionnelles des patients. Les effets néfastes et les effets néfastes notables ont fait l'objet d'une évaluation.

Efficacité

L'analyse statistique des deux essais pivots est effectuée selon une méthode d'analyse séquentielle hiérarchique. Dans les deux essais EMPEROR, les résultats suivants ont fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité : temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée, survenue d'une HIC (première et suivantes), variation du DFGe par rapport au départ d'après la variation du taux de créatinine selon l'équation du CKD-EPI. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion du présent examen, les HIC et les décès d'origine cardiovasculaire sont les critères les plus importants pour l'évaluation de la réponse au traitement chez les patients atteints d'IC, la variation du DFGe n'étant pas très utilisée en pratique clinique. Les autres critères d'évaluation secondaires et exploratoires ont fait l'objet d'une analyse non hiérarchique sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée

Lors de l'essai EMPEROR-Reduced, on a observé un événement au critère composite du temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée chez 361 patients (soit 19,4 %) du groupe de l'empagliflozine et 462 patients (soit 24,7 %) du groupe du placebo. Le RRI du temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée est de 0,75 (IC à 95 % de 0,65 à 0,86; $p < 0,0001$) à l'avantage du groupe de l'empagliflozine. Bien que la signification statistique individuelle des différents éléments du critère composite d'évaluation principal n'ait pas été testée en bonne et due forme, la proportion d'HIC est moins importante dans le groupe de l'empagliflozine (13,2 %) que dans le groupe du placebo (18,3 %), et la proportion totale de décès d'origine cardiovasculaire est similaire entre les groupes de traitement (10,0 % dans le groupe de l'empagliflozine contre 10,8 % dans le groupe du placebo).

Lors de l'essai EMPEROR-Preserved, on a observé un événement au critère composite du temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée chez 415 patients (soit 13,8 %) du groupe de l'empagliflozine et 511 patients (soit 17,1 %) du groupe du placebo. Le RRI du temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou la première HIC attestée est de 0,79 (IC à 95 % de 0,69 à 0,90; $p = 0,0003$) à l'avantage du groupe de l'empagliflozine. La proportion d'HIC est moins importante dans le groupe de l'empagliflozine (8,6 %) que dans le groupe du placebo (11,8 %), et la proportion totale de décès d'origine cardiovasculaire est similaire entre les groupes de traitement (7,3 % dans le groupe de l'empagliflozine contre 8,2 % dans le groupe du placebo).

Occurrence d'HIC (première et suivantes)

Dans l'essai EMPEROR-Reduced, le nombre total d'HIC (première et suivantes) est plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (388 contre 553, respectivement). Le risque de HIC récurrente est significativement plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (RRI de 0,70; IC à 95 % de 0,58 à 0,85; $p = 0,0003$).

Dans l'essai EMPEROR-Preserved, le nombre total d'HIC est plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (407 contre 541, respectivement). Le risque de HIC récurrente est significativement plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (RRI de 0,73; IC à 95 % de 0,61 à 0,88; $p = 0,0009$).

Variation du DFGe par rapport au départ

Dans l'essai EMPEROR-Reduced, pendant la période de traitement à double insu, le taux annuel de diminution du DFGe d'après la variation du taux de créatinine selon l'équation du CKD-EPI est plus faible dans le groupe de l'empagliflozine ($-0,55$ ml/min/1,73 m² par an; IC à 95 % de $-0,99$ à $-0,10$) que dans le groupe du placebo ($-2,28$ ml/min/1,73 m² par an; IC à 95 % de $-2,73$ à $-1,83$), avec une différence de variation entre les groupes de 1,73 par an (IC à 95 % de 1,10 à 2,37; $p < 0,0001$).

[REDACTED] avec une différence de variation entre les groupes de 1,36 par an (IC à 95 % de 1,06 à 1,66; $p < 0,001$).

Qualité de vie liée à la santé et symptômes d'insuffisance cardiaque

Tant les patients que les cliniciens experts consultés estiment que les critères rapportés par les patients constituent des critères d'évaluation importants et des objectifs de traitement importants pour les patients. Cependant, il convient de faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces résultats puisque lors de l'analyse des scores au questionnaire KCCQ, il n'y a pas eu d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Score clinique sommaire au questionnaire KCCQ

Lors de l'essai EMPEROR-Reduced, l'analyse de la population répartie aléatoirement montre une diminution du score clinique au questionnaire KCCQ à la semaine 52 par rapport au départ plus faible dans le groupe de l'empagliflozine, de $-1,30$ point (erreur type [ET] de 0,69), que dans le groupe du placebo ($-3,36$ points; ET de 0,69), avec une différence moyenne après ajustement de 2,06 (IC à 95 % de 0,16 à 3,96) à l'avantage de l'empagliflozine. Selon une analyse menée chez les répondants à la semaine 52, 40,0 % des patients du groupe de l'empagliflozine rapportent une augmentation d'au moins 5 points de leur score clinique sommaire au questionnaire KCCQ, contre 35,9 % des patients du groupe du placebo (rapport de cotes [RC] de 1,23; IC à 95 % de 1,05 à 1,45).

Score total des symptômes au questionnaire KCCQ



Effets néfastes (innocuité)

Évènements indésirables

Lors de l'essai EMPEROR-Reduced, 1 420 patients (soit 76,2 %) du groupe de l'empagliflozine et 1 463 patients (soit 78,5 %) du groupe du placebo ont présenté au moins un évènement indésirable (EI). La fréquence des EI apparus en cours de traitement est similaire entre les groupes de l'empagliflozine et du placebo (15,2 % et 12,2 %, respectivement). Les EI apparus en cours de traitement les plus fréquents, survenus chez au moins 0,5 % des patients des groupes de l'empagliflozine et du placebo sont l'hypotension (2,3 % et 1,8 %, respectivement), l'atteinte rénale (1,4 % et 1,1 %, respectivement), l'infection des voies urinaires (1,4 % dans chacun des groupes) et [REDACTED].

Lors de l'essai EMPEROR-Preserved, 2 574 patients (soit 85,9 %) du groupe de l'empagliflozine et 2 585 patients (soit 86,5 %) du groupe du placebo ont présenté au moins un EI. [REDACTED]

Lors de l'essai EMPEROR-Reduced, 772 patients (soit 41,4 %) du groupe de l'empagliflozine et 896 patients (soit 48,1 %) du groupe du placebo ont présenté au moins un EI grave. Lors de l'essai EMPEROR-Preserved, 1 436 patients (soit 47,9 %) du groupe de l'empagliflozine et 1 543 patients (soit 51,6 %) du groupe du placebo ont présenté au moins un EI grave.

Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables

La fréquence globale des EI ayant mené à l'abandon du traitement est similaire dans les deux groupes de traitement des deux essais pivots (soit 17,3 % dans le groupe de l'empagliflozine et 17,6 % dans le groupe du placebo de l'essai EMPEROR-Reduced et [REDACTED]). Les types d'EI ayant mené à un abandon du traitement les plus fréquents sont l'insuffisance cardiaque, le décès, l'infarctus aigu du myocarde, l'insuffisance rénale et l'infection des voies urinaires.

Mortalité



Effets néfastes notables

La fréquence des effets néfastes notables mentionnés dans le protocole des essais est comparable entre les groupes de traitement.

Lors des deux essais EMPEROR, l'insuffisance rénale aigüe est l'EI notable le plus fréquent (soit 9,4 % dans le groupe de l'empagliflozine contre 10,3 % dans le groupe du placebo de l'essai EMPEROR-Reduced et 12,1 % contre 12,8 % dans l'essai EMPEROR-Preserved), suivi de l'hypotension (9,4 % contre 8,7 % dans l'essai EMPEROR-Reduced et 10,4 % contre 8,6 % dans l'essai EMPEROR-Preserved), l'infection des voies urinaires (4,9 % contre 4,5 % dans l'essai EMPEROR-Reduced et 9,9 % contre 8,1 % dans l'essai EMPEROR-Preserved) et les fractures osseuses (2,4 % contre 2,3 % dans l'essai EMPEROR-Reduced et 4,5 % contre 4,2 % dans l'essai EMPEROR-Preserved). Aucun nouveau problème d'innocuité n'est soulevé.

Évaluation critique

Validité interne

Les méthodes de mise à l'insu, de dissimulation du groupe d'affectation et de randomisation stratifiée semblent acceptables tant pour l'essai EMPEROR-Reduced que pour l'essai EMPEROR-Preserved. Ces deux essais utilisent une répartition aléatoire par blocs générés par ordinateur, la répartition aléatoire stratifiée étant effectuée au niveau central, ce qui réduit habituellement le risque de biais. Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients semblent bien équilibrées entre les groupes de traitement des deux essais, la randomisation a donc été réussie. Seuls des patients ayant un taux de NT-proBNP élevé ont été recrutés aux deux essais EMPEROR, puisqu'un tel taux élevé permet de confirmer la présence d'une IC chez les patients atteints de dyspnée quand le diagnostic clinique reste incertain. Cependant, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les médecins n'effectuent des analyses du taux de NT-proBNP que dans 10 % à 20 % des cas, quand ils ne sont pas certains du diagnostic d'IC. Une proportion de patients relativement élevée a abandonné prématurément le traitement à l'étude (soit 26,7 % lors de l'essai EMPEROR-Reduced et 31,5 % lors de l'essai EMPEROR-Preserved, y compris les décès), mais la fréquence des différents motifs d'abandon était similaire entre les groupes de traitement. Les cliniciens experts remarquent que les EI menant à l'abandon du traitement sont en grande proportion des décès, ce qui reflète l'évolution naturelle de l'IC plus que l'intolérance au médicament à l'étude. Un comité de cliniciens experts indépendant a effectué une évaluation centrale à l'insu des résultats des critères d'évaluation principal et secondaires principaux selon des critères prédéfinis. Les cliniciens experts mentionnent que les décès d'origine cardiovasculaire et les HIC sont les principaux critères utilisés en pratique clinique pour évaluer la réponse à un traitement de l'IC. Même si, selon les observations fournies par le groupe de défense des intérêts des patients, l'amélioration de la QVLS, la diminution des symptômes d'IC et l'amélioration des capacités fonctionnelles sont jugées d'importance primordiale par les patients, il s'agit là de critères exploratoires qui ne faisaient pas partie de l'analyse statistique hiérarchique; par conséquent, ces résultats doivent être considérés comme des données probantes appuyant l'effet global de l'empagliflozine. Les symptômes associés à l'IC et la QVLS sont évalués à l'aide des questionnaires KCCQ et 5Q-5D-5L. Les cliniciens experts mentionnent que ces outils ne sont pas utilisés en pratique clinique, mais qu'ils le sont dans de nombreuses études, ce qui permet d'effectuer des comparaisons entre les différents traitements. Les taux d'abandon du traitement sont relativement élevés dans les deux groupes de traitement et de nombreux patients n'ont pas rempli l'un ou l'autre des questionnaires KCCQ et 5Q-5D-5L au départ ou lors du suivi; il existe par conséquent un risque de biais puisque les patients qui ont rempli ces questionnaires pourraient ne pas avoir le même profil que ceux qui ne l'ont pas fait (différences de réponse au traitement ou en matière d'EI, par exemple). L'évaluation des capacités fonctionnelles se fonde sur le changement de classe fonctionnelle de la NYHA entre le départ et la semaine 52, à l'aide de statistiques descriptives. Les données probantes sur l'utilisation de l'empagliflozine dans le traitement de l'IC chronique sont limitées par le fait que les deux essais pivots sont menés

contre placebo; il n'existe aucune comparaison directe de l'empagliflozine et des autres comparateurs, parmi lesquels la dapagliflozine, le sacubitril et le valsartan chez les patients atteints d'ICFÈr au moment du présent examen.

Validité externe

De façon générale, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion du présent examen confirment que les populations recrutées lors des essais EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved correspondent aux patients se présentant dans les cliniques canadiennes, et que les résultats de ces essais sont généralisables aux patients du Canada atteints d'IC, dans certaines limites. Même si l'empagliflozine est autorisée par Santé Canada en appoint au traitement usuel de l'IC chronique, quelle qu'en soit la classe fonctionnelle de la NYHA, l'ACMTS n'a pas été en mesure de tirer de conclusions chez les patients dont la maladie est de classe I ou IV puisque ceux de classe I étaient exclus des deux essais et que très peu de patients de classe IV y ont participé. L'un des cliniciens experts consultés fait valoir que les bénéfices apportés par l'empagliflozine aux patients de classe IV de la NYHA sont incertains en raison du peu de données cliniques et du fort taux de mortalité, tandis qu'un autre indique qu'il prescrirait l'empagliflozine à ces patients. Par ailleurs, les cliniciens experts indiquent qu'ils ne prescriraient pas l'empagliflozine aux patients atteints d'IC chronique de classe I de la NYHA parce que ces patients sont asymptomatiques, ce qui est conforme à la demande de remboursement. Environ 48 % des patients des deux essais n'ont pas dépassé la phase de recrutement, la plupart du temps parce que leur taux de NT-proBNP était inférieur au seuil prédéfini à cette étape, ce qui réduit encore davantage la généralisabilité des résultats des essais. Selon les cliniciens experts consultés, les analyses du taux de NT-proBNP ne sont pas accessibles partout au Canada en raison des limitations imposées par certaines provinces ou certains territoires; par conséquent, ce critère de sélection serait difficile à utiliser en pratique clinique. Ils remarquent également que ce critère d'admission a probablement entraîné une sélection de la population de patients des deux essais et que les patients participant aux essais ayant un taux de NT-proBNP élevé semblaient plus gravement atteints et pourraient donc tirer davantage de bénéfices du traitement par l'empagliflozine que les patients en situation réelle. Lors de l'essai EMPEROR-Preserved, environ 33 % des patients présentaient une FEVG moyenne (entre 41 % et 49 %); cependant, les cliniciens experts ne s'attendent pas à ce que cela pose un problème important quant à la généralisabilité des résultats de l'essai, étant donné que la FEVG a une définition arbitraire et que les estimations de cet élément varient selon le patient, selon des facteurs techniques ainsi que selon la détérioration clinique de l'état du patient. Les cliniciens experts consultés font valoir que les patients admis dans les deux essais EMPEROR sont plus jeunes que les patients atteints d'IC en situation réelle, dont l'âge médian est d'environ 75 ans. La généralisabilité des résultats de l'essai EMPEROR-Reduced pourrait être compromise par la forte proportion d'hommes recrutés (plus de 75 %), étant donné que la moitié des patients atteints d'ICFÈr au Canada sont des femmes. Cela étant, les cliniciens experts consultés remarquent qu'ils utiliseraient l'empagliflozine tant chez les femmes que chez les hommes atteints d'IC chronique. La majorité des patients des deux essais EMPEROR recevaient les traitements de l'IC recommandés dans les lignes directrices. Ce sont donc des patients dont la maladie était prise en charge de façon optimale, alors qu'habituellement, le traitement de l'IC visant un objectif précis est insuffisant dans les établissements cliniques. Enfin, même si la dose d'empagliflozine recommandée dans le traitement de l'IC est de 10 mg, les cliniciens experts indiquent qu'en pratique clinique, les deux doses de 10 mg et de 25 mg sont utilisées.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

En l'absence de données probantes comparatives directes issues d'essais cliniques, l'objectif de la CTI effectuée selon la méthode de Bucher et ses collaborateurs (1997) est de comparer l'efficacité de l'empagliflozine en appoint au traitement usuel par rapport à la dapagliflozine en appoint au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFcr. Le promoteur a choisi de limiter la CTI à deux essais pivots de phase III pour chacun des médicaments. Il s'agit des essais soumis dans le dossier d'autorisation réglementaire qui comptent l'échantillon de patients le plus grand pour chacun des médicaments, soit l'essai EMPEROR-Reduced et l'essai DAPA-HF. Il s'agit de deux essais multicentriques de phase III menés à double insu et comparant le traitement usuel à l'empagliflozine et à la dapagliflozine, respectivement. La durée moyenne de suivi est légèrement plus longue pour l'essai DAPA-HF (18,2 mois) que pour l'essai EMPEROR-Reduced (16 mois). Les critères d'admissibilité de ces deux essais sont similaires, à l'exception du taux initial de NT-proBNP et du DFGc plus élevés admissibles pour l'essai EMPEROR-Reduced. Le critère d'évaluation principal de l'essai EMPEROR-Reduced est le temps écoulé avant le premier décès d'origine cardiovasculaire ou de la première HIC, tandis que dans l'essai DAPA-HF, ce critère composé inclut également les consultations urgentes pour cause d'IC.

Efficacité

Évaluation critique

Le promoteur a effectué une CTI selon la méthode de Bucher pour comparer l'empagliflozine et la dapagliflozine dans le traitement des patients atteints d'ICFcr. Une analyse systématique a permis de repérer les essais à prendre en compte; cependant cette liste d'essais a par la suite été affinée au besoin pour aboutir aux deux essais pivots pour chaque médicament faisant l'objet de la CTI, ce qui pourrait avoir introduit un biais de sélection. La méthode de CTI de Bucher part de l'hypothèse que les différences de caractéristiques des patients ou de plan d'essai n'ont pas de répercussions sur l'effet du traitement ni sur les estimations de l'effet relatif des traitements, et utilise le groupe de comparaison commun pour deux traitements qui n'ont pas fait l'objet d'une étude de comparaison directe. Parmi les différences importantes entre l'essai EMPEROR-Reduced et l'essai DAPA-HF, on compte un critère composite plus large dans l'essai DAPA-HF (dont les répercussions sont incertaines), des caractéristiques initiales portant à croire que des patients plus gravement malades ont été recrutés à l'essai EMPEROR-Reduced, ce qui pourrait biaiser les résultats à l'avantage de l'empagliflozine, et l'utilisation d'un ensemble de traitements usuels plus efficaces lors de l'essai EMPEROR-Reduced ce qui pourrait biaiser les résultats au désavantage de l'empagliflozine.

Lors de son analyse documentaire, l'ACMTS a repéré deux autres CTI. Étant donné le manque de détails fournis, leurs résultats sont très incertains; cependant, ils indiquent qu'il n'y a pas de

différence entre l'empagliflozine et la dapagliflozine et concordent avec l'avis des cliniciens experts consultés.

Autres données pertinentes

Outre les essais pivots EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, les essais suivants ont été jugés pertinents dans le cadre du présent rapport : les essais EMPerIAL-Reduced et EMPerIAL-Preserved. L'équipe de l'ACMTS a repéré deux ECR multicentriques de phase III menés à double insu contre placebo qui répondaient aux critères d'admissibilité de son protocole d'analyse systématique. Ces deux essais n'ont cependant pas été inclus dans l'analyse parce que l'un de leurs critères d'évaluation d'intérêt, soit le score au questionnaire KCCQ, est jugé exploratoire puisque le critère d'évaluation principal n'a pas été satisfait lors des deux essais. Par conséquent, même si les essais EMPerIAL-Reduced et EMPerIAL-Preserved n'ont pas été inclus dans le rapport principal, l'ACMTS en a fait une synthèse et une évaluation afin de fournir des données probantes complémentaires au sujet des scores au questionnaire KCCQ et de l'innocuité du traitement.

Description des études

Essai EMPerIAL-Reduced

L'essai EMPerIAL-Reduced est un ECR multicentrique de phase III mené à double insu contre placebo visant à évaluer l'effet de l'empagliflozine (à une dose de 10 mg une fois par jour) sur la capacité d'effort et les symptômes d'IC rapportés par des patients atteints d'ICFEr (ayant une FEVG \leq 40 %), avec ou sans diabète de type 2. Au total, 312 patients ont été recrutés dans 109 établissements situés dans 8 pays, soit les États-Unis, le Canada, l'Australie et des pays d'Europe. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit l'empagliflozine à une dose de 10 mg une fois par jour (n = 156), soit le placebo (n = 156) à double insu. Ces 312 patients ont en moyenne 69,0 ans (É.-T. de 10,2 ans), la majorité d'entre eux sont des hommes (soit 74,4 %) et des personnes blanches (soit 84,3 %). La cause de l'IC est ischémique chez 50,6 % des participants (n = 158), la FEVG moyenne est de 30,3 % (É.-T. de 6,7 %) et 59,9 % des patients (n = 187) sont atteints de diabète. Cet essai a été financé par Boehringer Ingelheim.

Essai EMPerIAL-Preserved

L'essai EMPerIAL-Preserved est un ECR multicentrique de phase III mené à double insu contre placebo visant à évaluer l'effet de l'empagliflozine (à une dose de 10 mg une fois par jour) sur la capacité d'effort et les symptômes d'IC rapportés par des patients atteints d'ICFEp (ayant une FEVG > 40 %) avec ou sans diabète de type 2. Au total, 315 patients ont été recrutés dans 108 établissements situés dans 8 pays, soit les États-Unis, le Canada, l'Australie et des pays d'Europe. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit l'empagliflozine à une dose de 10 mg une fois par jour (n = 157), soit le placebo (n = 158) à double insu. Ces 315 patients ont en moyenne 73,5 ans (É.-T. de 8,8 ans), la majorité d'entre eux sont des hommes (soit 56,8 %) et des personnes blanches (soit 87,3 %). La cause de l'IC est ischémique chez 50,6 % des participants (n = 158), la FEVG moyenne est de 53,1 % (É.-T. de 8,0 %) et 51,1 % des patients (n = 161) sont atteints de diabète. Cet essai a été financé par Boehringer Ingelheim.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal est la variation au test de marche de 6 minutes (6MWT) entre le départ et la 12^e semaine. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la variation, entre le départ et la 12^e semaine, du score total des symptômes au questionnaire KCCQ et du score de dyspnée au questionnaire CHQ-SAS (questionnaire normalisé autoadministré sur l'insuffisance cardiaque chronique). Les résultats du score total des symptômes au questionnaire KCCQ et du score de dyspnée au questionnaire CHQ-SAS sont présentés selon le protocole d'examen de l'ACMTS. La différence médiane du score total des symptômes au questionnaire KCCQ entre l'empagliflozine et le placebo entre le départ et la 12^e semaine est de 3,13 (IC à 95 % de 0,00 à 7,29) dans l'essai EMPERIAL-Reduced et de 2,08 (IC à 95 % de -2,08 à 6,25) dans l'essai EMPERIAL-Preserved. La différence médiane du score de dyspnée au questionnaire CHQ-SAS entre l'empagliflozine et le placebo est de 0,10 (IC à 95 % de -0,20 à 0,40) dans l'essai EMPERIAL-Reduced et de -0,07 (IC à 95 % de -0,35 à 0,20) dans l'essai EMPERIAL-Preserved.

Effets néfastes (innocuité)

Aucune différence notable n'a été constatée lors des deux essais entre l'empagliflozine et le placebo quant à la fréquence globale des EI, quels qu'ils soient, ni des EI ayant entraîné l'abandon du traitement. Des EI graves ont été rapportés moins fréquemment avec l'empagliflozine qu'avec le placebo pendant l'essai EMPERIAL-Reduced (soit 12,7 % avec l'empagliflozine contre 18,4 % avec le placebo) et l'essai EMPERIAL-Preserved (soit 13,5 % avec l'empagliflozine contre 17,3 % avec le placebo). La fréquence de détérioration de la fonction rénale est similaire entre les deux groupes de traitement. Aucun événement confirmé d'acidocétose ou d'hypoglycémie ne s'est produit chez les participants qui n'étaient pas atteints de diabète de type 2. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé.

Évaluation critique

Plusieurs limites ont été relevées. L'IC est une affection chronique, ce qui signifie qu'elle progresse généralement lentement et que l'évaluation des changements des résultats obtenus peut nécessiter une longue période de suivi. La période de suivi des essais EMPERIAL-Reduced et EMPERIAL-Preserved était de 12 semaines, ce qui pourrait ne pas être suffisant pour évaluer la signification des changements. En outre, les essais EMPERIAL avaient la puissance statistique nécessaire pour repérer une amélioration de 30 mètres au test 6MWT; cependant, la taille de l'échantillon pourrait ne pas être suffisante pour repérer les changements de moins de 30 mètres entre les groupes de traitement. Par ailleurs, comme le critère d'évaluation principal des essais (la variation de distance parcourue lors du test 6MWT entre le départ et la 12^e semaine) n'a pas été satisfait, les résultats de tous les critères d'évaluation secondaires, comme le score total des symptômes au questionnaire KCCQ et le score de dyspnée au questionnaire CHQ-SAS, ont été considérés comme exploratoires. Ainsi, même si les changements au score total des symptômes au questionnaire KCCQ et au score de dyspnée au questionnaire CHQ-SAS portent à croire que l'empagliflozine a un effet bénéfique chez les patients atteints d'ICF, ces résultats sont jugés exploratoires. Selon les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants (sexe et distance parcourue lors du test 6MWD), les hommes aux capacités fonctionnelles amoindries semblent surreprésentés, ce qui pourrait compromettre la représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale des adultes atteints d'IC. Même si les essais EMPERIAL fournissent des données complémentaires sur l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine chez les patients atteints d'IC, les limites repérées sont source d'incertitude.

Conclusions

Globalement, l'efficacité de l'empagliflozine en traitement d'appoint au traitement usuel de l'IC chronique chez les adultes est démontrée. Selon les essais EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, l'empagliflozine est significativement plus efficace que le placebo en matière de réduction du risque de survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou de la première HIC attestée ainsi que de réduction du nombre d'HIC attestées (première et suivantes). Le taux annuel de diminution du DFGe est plus faible dans le groupe de l'empagliflozine que dans celui du placebo dans les deux essais pivots. Les bénéfices de l'empagliflozine sur les résultats importants pour les patients, comme la QVLS, les capacités fonctionnelles et les symptômes associés à l'IC doivent être considérés comme des données de soutien de l'effet global de l'empagliflozine. Les données probantes sur l'utilisation de l'empagliflozine dans le traitement de l'IC chronique sont limitées par le fait que les deux essais pivots sont menés contre placebo et qu'il n'existe, au moment du présent examen, aucune comparaison directe de l'empagliflozine et des autres comparateurs pertinents, parmi lesquels la dapagliflozine, le sacubitril ou le valsartan et l'ivabradine chez les patients atteints d'ICFEr. La durée médiane de l'essai EMPEROR-Reduced est de 1,31 an et celle de l'essai EMPEROR-Preserved, de 2,15 ans. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité du produit à long terme chez les patients atteints d'IC chronique sont incertaines. Même si l'empagliflozine est autorisée par Santé Canada en appoint au traitement usuel de l'IC chronique, quelle qu'en soit la classe fonctionnelle de la NYHA, l'ACMTS n'a pas été en mesure de tirer de conclusions chez les patients dont la maladie est de classe fonctionnelle I ou IV de la NYHA puisque ceux de classe I étaient exclus des deux essais et que très peu de patients de classe IV y ont participé. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé chez les patients atteints d'ICFEr ou d'ICFEp.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Populations cibles	Patients atteints d'ICFEr ou d'ICFEp correspondant à la population ayant participé aux essais EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved : <ul style="list-style-type: none"> • ICFEr : adultes atteints d'IC chronique (de classe fonctionnelle II, III ou IV) avec une FEVG ≤ 40 % • ICFEp : adultes atteints d'IC chronique symptomatique (de classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA) avec une FEVG > 40 %
Traitements	EMPA + traitement usuel (inhibiteurs de l'ECA, ARA, IRAN, ARM, bêtabloquants et/ou ivabradine)
Prix indiqué	EMPA, 10 mg ou 25 mg : 2,77 \$ le comprimé
Cout du traitement	ICFEr : <ul style="list-style-type: none"> • traitement usuel : 1 781 \$ par an • DAPA + traitement usuel : 2 778 \$ (DAPA seule : 997 \$) par an • EMPA + traitement usuel : 2 791 \$ (EMPA seule : 1 010 \$) par an

Aspect	Description
	<p>ICFEP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement usuel : 259 \$ par an • EMPA + traitement usuel : 1 270 \$ (EMPA seule : 1 010 \$) par an
Comparateurs	<p>ICFEP : DAPA + traitement usuel; traitement usuel</p> <p>ICFEP : traitement usuel</p>
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (33,08 ans pour l'ICFEP; 28,08 ans pour l'ICFEP)
Principales sources de données	Efficacité de l'EMPA en appoint au traitement usuel selon l'essai EMPEROR-Reduced (ICFEP) et l'essai EMPEROR-Preserved (ICFEP); données sur l'efficacité clinique comparative de l'EMPA en appoint au traitement usuel et de la DAPA en appoint au traitement usuel chez des patients atteints d'ICFEP tirées d'une CTI soumise par le promoteur
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble de la population visée par l'autorisation de Santé Canada n'est pas représentée dans les essais cliniques, puisque les patients atteints d'une maladie de classe I de la NYHA en étaient exclus. La demande de remboursement du promoteur et la population du modèle ne correspondent pas à l'indication de l'EMPA proposée par Santé Canada. • Le modèle, qui se fonde sur les scores initiaux au questionnaire KCCQ-CCS des participants aux essais EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, est divisé en quartiles, ce qui ne correspond pas bien à la pratique clinique en matière d'IC et ne représente pas de façon homogène les états de santé liés à l'IC. En raison de cette approche, l'ACMTS n'a pas été en mesure de valider entièrement le modèle du promoteur, et quand une validation était possible, les résultats ne concordaient pas avec les observations issues des essais cliniques. • Étant donné l'hétérogénéité des populations ciblées, l'analyse principale devrait être stratifiée selon la classe de la NYHA (soit les classes II, III et IV). Des analyses de scénarios selon la classe de la NYHA ont été menées par le promoteur, mais sans comparateurs principaux (soit DAPA en appoint au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFEP). • L'efficacité comparative de l'EMPA en appoint au traitement usuel et de la DAPA en appoint au traitement usuel chez les patients atteints d'ICFEP est incertaine en raison du manque d'essais de comparaison directe. La CTI du promoteur porte à croire que [REDACTED]. Les événements indésirables et les abandons du traitement n'ont pas été pris en compte dans la CTI du promoteur, qui a supposé qu'ils étaient identiques entre l'EMPA en appoint au traitement usuel et la DAPA en appoint au traitement usuel sans justification adéquate. • L'efficacité clinique à long terme de l'EMPA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est inconnue. De plus, dans le groupe de patients atteints d'ICFEP, le promoteur a supposé que les changements d'état de santé des patients après la première année seraient les mêmes avec l'EMPA en appoint au traitement usuel qu'avec la DAPA en appoint au traitement usuel, sans justification adéquate. • Aucune répercussion sur la mortalité toutes causes confondues ou la mortalité d'origine cardiovasculaire n'a été observée lors des essais EMPEROR-Reduced ou EMPEROR-Preserved, et le modèle du promoteur pourrait surestimer la survie des patients atteints d'IC. L'ACMTS n'a pas été en mesure de valider les estimations de mortalité du promoteur en raison de la structure de son modèle. • Les coefficients d'utilité liés aux états de santé issus des essais EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved sont incertains en raison des approches méthodologiques utilisées par le promoteur. L'ACMTS n'a pas été en mesure de valider les valeurs des coefficients d'utilité en raison de la structure du modèle.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué une réanalyse exploratoire stratifiée par sous-groupes selon la classe de la NYHA. Elle n'a pas été en mesure de pallier les autres limites indiquées dans les <i>Principales limites</i>. Les résultats de cette réanalyse exploratoire de l'ACMTS portent à tirer les conclusions suivantes : • Chez les patients atteints d'ICFEr : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dans le sous-groupe de classe II de la NYHA, l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel est associée à un RCED de 5 009 \$ l'AVAQ par rapport au traitement usuel (coûts différentiels de 539 \$; gain d'AVAQ de 0,11). Par comparaison avec la DAPA en appoint au traitement usuel, l'EMPA en appoint au traitement usuel est associée à un coût moindre (coûts différentiels de -1 661 \$) mais à moins d'AVAQ (AVAQ différentielles de -0,15), de sorte que l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel ne constituerait pas une stratégie de traitement optimale à un seuil de disposition à payer de plus de 11 081 \$ l'AVAQ gagnée. ◦ Dans le sous-groupe de classes III et IV de la NYHA, l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel est associée à un RCED de 8 883 \$ l'AVAQ par rapport au traitement usuel (coûts différentiels de 3 568 \$; gain d'AVAQ de 0,40). Par comparaison avec la DAPA en appoint au traitement usuel, l'EMPA en appoint au traitement usuel est moins coûteux et moins efficace (coûts différentiels de -2 018 \$; AVAQ différentielles de -0,15), de sorte que l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel ne constituerait pas une stratégie optimale à un seuil de disposition à payer de plus de 13 206 \$ l'AVAQ gagnée. • Chez les patients atteints d'ICFEp : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dans le sous-groupe de classe II de la NYHA, l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel est associée à un RCED de 13 857 \$ l'AVAQ par rapport au traitement usuel (coûts différentiels de 3 094 \$; gain d'AVAQ de 0,22). À un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, l'EMPA en appoint au traitement usuel a 80 % de chance d'être le traitement optimal. ◦ Dans le sous-groupe de classes III et IV de la NYHA, l'utilisation de l'EMPA en appoint au traitement usuel est associée à un moins grand nombre d'AVAQ (AVAQ différentielles de -0,23) et à des coûts plus élevés (coûts différentiels de 540 \$) par rapport au traitement usuel (ce traitement est dominé).

ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; ARM = antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DAPA = dapagliflozine; ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine; EMPA = empagliflozine; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICFEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; IRAN = inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine; NYHA = New York Heart Association; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse du promoteur :

- La population du modèle ne correspond pas à l'ensemble de l'indication de l'empagliflozine autorisée par Santé Canada, puisque les patients atteints d'une IC de classe I de la NYHA sont exclus de l'analyse du promoteur. De façon similaire, le promoteur a exclu les patients de 40 ans et moins, ce qui ne correspond pas à l'indication autorisée par Santé Canada.
- Le promoteur a probablement sous-estimé la taille de la population admissible en surestimant la proportion de patients atteints d'IC et de diabète de type 2 qui reçoivent actuellement un inhibiteur du SGLT2 dans le cadre de leur traitement du diabète.
- L'adoption de l'empagliflozine chez les patients atteints d'ICFEp devrait être plus importante que celle estimée par le promoteur.
- Des différences de prix unitaire de la dapagliflozine ont été relevées entre les prix utilisés dans le scénario de référence du promoteur et les prix remboursés par les régimes publics d'assurance médicaments dans certaines provinces ou certains territoires.

- Dans ses réanalyses, l'ACMTS a supposé que les patients atteints d'IC et de diabète de type 2 ne recevaient pas tous un inhibiteur du SGLT2, augmenté l'adoption de l'empagliflozine chez les patients atteints d'ICFEp et corrigé le prix de la dapagliflozine. Les réanalyses de l'ACMTS portent à croire que l'impact budgétaire global du remboursement de l'empagliflozine par les régimes publics d'assurance médicaments dans le traitement de l'IC serait de 170 069 261 \$ sur trois ans (soit de 27 951 856 \$ la première année, de 48 762 219 \$ la deuxième année et de 93 355 187 \$ la troisième année).

L'estimation de l'impact budgétaire dépend des hypothèses quant au nombre de patients admissibles au traitement par l'empagliflozine et à la proportion de patients recevant actuellement un inhibiteur du SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2. Si l'empagliflozine est prescrite aux patients atteints d'une maladie de classe I de la NYHA, alors l'impact budgétaire se son remboursement sera plus important que dans le scénario de référence de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 24 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.