



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS RECOMMANDATION FINALE

RIOCIGUAT

(Adepas — Bayer HealthCare)

Indication : l'hypertension artérielle pulmonaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire le riociguat sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP, groupe 1 de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), seul ou associé à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- Maîtrise insuffisante de l'HAP par un traitement de première intention.

Conditions :

- Le médicament est prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'HAP.
- Le coût du riociguat pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de l'option thérapeutique la moins chère indiquée dans le traitement de deuxième intention de l'HAP.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique à double insu, comparatif avec placebo et à répartition aléatoire (PATENT-1; N = 443) démontre que le riociguat produit une amélioration statistiquement significative sur les plans du délai d'aggravation clinique, de la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M) et de paramètres hémodynamiques chez l'adulte symptomatique atteint d'HAP qui n'a jamais été traité encore ou qui est traité par un ARE ou un prostanoloïde.
2. Une métaanalyse en réseau donne à penser que le riociguat est aussi efficace que d'autres traitements de l'HAP chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.
3. Au prix indiqué, le riociguat coûte plus cher que tous les autres médicaments, l'écart de prix allant de 1 873 \$ à 39 987 \$ par an par patient.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

- Le Comité note que le choix et les modalités de remboursement des traitements de première intention de l'HAP ne sont pas forcément les mêmes dans les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS.
- Les participants à l'essai clinique PATENT-1 n'ont pas été traités auparavant par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5).

Contexte :

Le riociguat, seul ou en association avec un ARE, est indiqué dans le traitement de l'HAP (groupe 1 de l'OMS) chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III.

La posologie est d'une dose initiale de 1,0 mg trois fois par jour, laquelle augmente de 0,5 mg toutes les deux semaines en fonction de la pression artérielle systolique jusqu'au maximum de 2,5 mg trois fois par jour.

Résumé des éléments pris en considération par le PCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur le riociguat dans le traitement de l'HAP, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, l'Association d'hypertension pulmonaire du Canada, a transmis des observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. L'Association a collecté cette information par des entrevues et des sondages de patients et d'aidants, et au cours de ses activités dans la communauté des patients et des intervenants dans ce domaine. Voici le résumé de l'information communiquée par les patients :

- Les symptômes physiques de l'HAP, dont la respiration difficile, les étourdissements, la fatigue, l'œdème périphérique, l'évanouissement et la douleur thoracique, peuvent être omniprésents, pénibles et, souvent, imprévisibles. La faible tolérance à l'effort peut compromettre l'exécution des activités de la vie quotidienne et la capacité de prendre soin des enfants.
- Les symptômes émotionnels et psychologiques de la maladie, comme la dépression, l'anxiété, le sentiment d'impuissance et le désespoir, sont fréquents.
- Les aidants sont d'une aide d'autant précieuse que le patient peut ne plus être en mesure de prendre soin de lui-même, et encore moins de ses enfants, ni d'occuper un emploi.
- La majorité des patients indiquent que les traitements actuels utilisés seuls sont inefficaces et qu'il faut donc combiner deux médicaments ou plus. Ils soulignent le grand besoin insatisfait en traitements efficaces.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu (PATENT-1; N = 443) comparant des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité le riociguat (dose progressive jusqu'au maximum de 2,5 mg trois fois par jour) et le placebo dans le traitement de l'HAP symptomatique pendant 12 semaines. L'étude examine également le

riociguat administré à une dose basse (jusqu'au maximum de 1,5 mg trois fois par jour) dans un groupe distinct. La randomisation est stratifiée en fonction des antécédents de traitement des patients : la moitié des participants n'ont jamais été traités encore, alors que l'autre moitié est traitée par un ARE ou un prostanolide, et continue de l'être pendant l'étude.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le test de marche de six minutes (TM6M) — variation de la distance franchie en six minutes de marche par rapport au début de l'étude. L'écart minimal estimatif d'importance clinique est de 33,0 m.
- L'aggravation clinique — critère composite destiné à mesurer la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension pulmonaire. L'aggravation clinique s'entend de l'un des événements suivants : le décès, la transplantation cardiaque ou pulmonaire, l'atrioseptostomie, l'hospitalisation sur le motif de l'aggravation persistante de l'HAP, l'instauration d'un nouveau traitement ou la modification du traitement par un analogue de la prostacycline en raison de l'aggravation de l'HAP; la diminution persistante de plus de 15 % de la distance franchie au TM6M initial ou de plus de 30 % de la distance franchie au dernier TM6M en raison de l'aggravation de l'HAP, le passage à une autre classe fonctionnelle en raison de l'aggravation de l'HAP ou le passage de la classe II ou III à la classe IV en raison de la détérioration de l'état du patient.
- La classe fonctionnelle de l'OMS — système de classification de la gravité de l'hypertension pulmonaire reposant sur la classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA).
- L'échelle de dyspnée Borg CR10 — questionnaire sur la respiration rempli par le patient qui évalue la difficulté à respirer.
- La qualité de vie liée à la santé — évaluée à l'aide du questionnaire Living with Pulmonary Hypertension (LPH) et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) (échelle visuelle analogique [ÉVA] et scores des diverses catégories).
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt dans l'étude PATENT-1 est la variation de la distance franchie au TM6M après 12 semaines de traitement.

Efficacité

- Le riociguat jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour pendant 12 semaines est à l'origine d'une augmentation statistiquement significative et d'importance clinique de la distance franchie au TM6M comparativement au placebo (différence moyenne de 36 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 20 m à 52 m).
- Le riociguat à la dose de 2,5 mg amène une réduction statistiquement significative de l'aggravation clinique comparativement au placebo ($P = 0,005$). Cette amélioration semble tenir à la diminution des hospitalisations pour cause d'HAP.
- La proportion de patients dont l'état s'améliore comme en témoigne leur classe fonctionnelle est statistiquement plus grande dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg (21 %) que dans le groupe du placebo (14 %); $P = 0,003$.

- Les différences entre le riociguat à la dose de 2,5 mg et le placebo quant aux symptômes de dyspnée sont statistiquement significatives. La variation moyenne (écart type) du début de l'étude à la semaine 12 est de -0,4 (1,7) dans le groupe du riociguat et de 0,1 (2,1) dans le groupe du placebo ($P = 0,002$).
- Une analyse de sous-groupe donne à penser que l'effet thérapeutique du riociguat à la dose de 2,5 mg comparativement au placebo est le même sous tous les aspects d'intérêt chez les patients jamais traités encore (riociguat en monothérapie) et chez les patients stables traités par un ARE ou un prostanolide.
- Il y a une réduction statistiquement significative de la résistance vasculaire pulmonaire dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg par comparaison avec le groupe du placebo (différence moyenne de $-226 \text{ dyn s cm}^{-5}$; IC à 95 % de -281 à -170 ; $P < 0,0001$).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le riociguat et le placebo en ce qui a trait aux questionnaires EQ-5D et LPH. Les différences moyennes entre le riociguat à la dose de 2,5 mg et le placebo vont comme suit :
 - EQ-5D – utilité : 0,06 (IC à 95 % de 0,01 à 0,11).
 - EQ-5D – ÉVA : [REDACTED].
 - LPH : -6 (IC à 95 % de -10 à -3).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les incidents indésirables les plus fréquents dans les groupes du riociguat sont la céphalée, les étourdissements et les troubles gastro-intestinaux. L'incidence d'anémie et d'hypotension est numériquement plus grande dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg que dans les groupes du placebo et du riociguat à la dose de 1,5 mg. L'incidence de saignement est semblable dans tous les groupes d'intervention de l'étude PATENT-1; toutefois, les incidents hémorragiques graves sont plus fréquents dans les groupes du riociguat que dans le groupe du placebo. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins dans les groupes du riociguat à la dose de 2,5 mg, du riociguat à la dose de 1,5 mg et du placebo est respectivement de 89 %, de 92 % et de 86 %.
- Les incidents indésirables graves surviennent dans une proportion respective de 18 %, de 11 % et de 18 % des groupes du placebo, du riociguat à la dose de 2,5 mg et du riociguat à la dose de 1,5 mg.
- Les patients qui cessent le traitement au motif d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du placebo (7 %) que dans les groupes du riociguat (2 % et 3 %).

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le riociguat (1 mg à 2,5 mg trois fois par jour) aux inhibiteurs de la PDE5 sildénafil (20 mg trois fois par jour) et tadalafil (20 mg deux fois par jour), à l'ARE bosentan (62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg deux fois par jour) et ambrisentan (10 mg par jour) et aux prostanolides époprosténol (22 à 50 ng/kg/min) et tréprostinil (35 à 90 ng/kg/min) dans le traitement de l'HAP (groupe 1 de l'OMS) en monothérapie ou en combinaison avec un ARE chez l'adulte atteint d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III. L'analyse s'inscrit dans la perspective d'un système de santé public et l'horizon temporel de 4 mois. [REDACTED]

Les constats de la métaanalyse en réseau du fabricant concordent en général avec ceux de la métaanalyse en réseau effectué par l'ACMTS dans le cadre de l'examen thérapeutique des médicaments employés dans le traitement de l'HAP. L'analyse du fabricant prend en compte les coûts liés aux médicaments et les coûts liés aux ressources sanitaires (p. ex., durée de la consultation infirmière, consultations en médecine spécialisée, tests de la fonction hépatique et tests d'hémoglobine).

De l'avis du PCEM, certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- Le fait de ne pas tenir compte de la variabilité du prix des médicaments comparateurs dans les régimes d'assurance médicaments publics.
- La sous-estimation des ressources sanitaires utilisées.
- La place incertaine du riociguat en tant que traitement de première intention.
- Les preuves limitées au sujet de l'efficacité et de la rentabilité du riociguat en tant que traitement de deuxième intention.

Les propres analyses du PCEM indiquent que le riociguat en monothérapie revient plus cher que tous les autres médicaments oraux employés dans le traitement de l'HAP, l'écart de prix allant de 1 873 \$ à 39 987 \$ par patient par an, mais il coûte moins cher que la plupart des prostanoides destinés à l'administration parentérale.

Dans le cadre d'un traitement combiné, la place du riociguat dans le traitement est incertaine, et les preuves cliniques appuyant son efficacité et sa rentabilité par rapport à d'autres options sont rares. Il est contraindre d'utiliser le riociguat avec un inhibiteur de la PDE5, de sorte que la seule combinaison pertinente aux fins de comparaison est celle d'un ARE +prostanoides; ce traitement combiné ne serait choisi que dans le traitement de l'HAP avancée (classe fonctionnelle III de l'OMS, par exemple). Les analyses du PCEM révèlent que l'association de bosentan générique et de riociguat est plus coûteuse que l'association de bosentan générique et d'époprosténol (écart de coût allant de 180 \$ à 8 600 \$ par patient par an), mais moins coûteuse que l'association de bosentan générique et de tréprostinil (économie de 44 249 \$ par patient par an).

Au prix indiqué de 42,75 \$ le comprimé toutes teneurs confondues, le riociguat (128,25 \$ par jour) revient plus cher que l'ambrisentan (122,52 \$ par jour), que le bosentan générique (32,09 \$ par jour), que le macitentan (116,50 \$ par jour), que le sildénafil générique (18,76 \$ par jour à la posologie recommandée de 20 mg trois fois par jour) et que le tadalafil (26,99 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Au terme de l'examen thérapeutique des médicaments employés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire effectué par l'ACMTS en 2014, le CCEM a recommandé le sildénafil ou le tadalafil dans le traitement de première intention de l'adulte atteint d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III.
- La période d'adaptation posologique du riociguat relativement longue est un aspect contraignant comparativement aux autres médicaments oraux.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Des comparaisons directes entre le riociguat et d'autres stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- L'efficacité du riociguat dans le traitement de l'HAP en cas de réponse insuffisante à d'autres traitements, notamment les inhibiteurs de la PDE5.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 novembre 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

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

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

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

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

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