



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RIOCIGUAT

(Adepas — Bayer HealthCare)

Indication : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du riociguat aux listes de médicaments assurés dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) inopérable (groupe 4 de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) ou de l'HPTEC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical, chez l'adulte de 18 ans ou plus atteint d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS pour autant que les conditions ci-dessous sont remplies :

Conditions :

- Seul le médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'HPTEC prescrit le riociguat.
- Une baisse de prix importante.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif avec placebo, randomisé et à double insu (CHEST-1; N = 262) démontre que le riociguat procure une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la distance franchie à l'épreuve de marche de six minutes comparativement au placebo (différence moyenne [DM] de 45,7 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,7 m à 66,6 m).
2. Au coût journalier de 128,25 \$ selon le prix indiqué par le fabricant, le traitement par le riociguat n'est pas jugé rentable par rapport au traitement de l'HPTEC par l'un ou l'autre des comparateurs appropriés.

Contexte :

Premier médicament de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble commercialisé au Canada, le riociguat est également le premier médicament indiqué précisément dans le traitement de l'HPTEC. En fait, il est indiqué dans la prise en charge de l'HPTEC inopérable (groupe 4 de l'OMS) ou de l'HPTEC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical chez l'adulte de 18 ans ou plus atteint d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.

Le riociguat se vend en comprimés de 0,5 mg, de 1 mg, de 1,5 mg, de 2 mg et de 2,5 mg destinés à l'administration par la voie orale. La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant deux semaines. S'il y a lieu, la dose augmente de 0,5 mg à intervalles de deux semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour.

Synthèse des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné des renseignements préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) évaluant le riociguat dans le traitement de l'HPTEC, l'examen 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 groupes de patients

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

- Les symptômes physiques de l'hypertension pulmonaire, dont la respiration difficile, les étourdissements, la fatigue, l'œdème périphérique, l'évanouissement et la douleur thoracique, peuvent être 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 précieuse d'autant 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.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre un ECR comparatif avec placebo, à double insu, de 16 semaines (CHEST-1) dont les participants (N = 262) sont randomisés dans un rapport de 2:1 dans deux groupes : le riociguat à raison de trois fois par jour et le placebo accompagné des soins usuels. L'essai applique un protocole d'adaptation posologique individuelle durant les huit premières semaines, où la dose initiale est de 1,0 mg trois fois par jour et la dose finale prévue est de 2,5 mg trois fois par jour sinon la dose maximale tolérée; la dose augmente de 0,5 mg toutes les deux semaines en fonction des mesures de la pression artérielle. À cette période d'adaptation posologique succède une période de huit semaines à la dose d'entretien.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères 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'aggravation clinique — critère composite destiné à mesurer la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension pulmonaire.
- La classe fonctionnelle de l'OMS — système de classification de la gravité de l'hypertension pulmonaire reposant sur la classification NYHA.
- L'échelle de dyspnée Borg — questionnaire sur la respiration rempli par le patient (évaluation de 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 européen de la qualité de vie à cinq dimensions (EQ-5D) (échelle visuelle analogue et scores des diverses catégories).
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

L'essai CHEST-1 a choisi la variation de la distance franchie au TM6M 16 semaines après le début de l'étude comme principal critère d'évaluation de l'efficacité.

Efficacité

- Le riociguat est statistiquement supérieur au placebo quant à la variation de la distance franchie au TM6M par rapport au début de l'étude tant dans l'analyse paramétrique (DM compensée par les moindres carrés de 45,7 m; IC à 95 % de 24,7 m à 66,6 m) que dans l'analyse non paramétrique (différence médiane de 39 m; IC à 95 % de 25 m à 54 m).
- Chez les patients inopérables ($n = 189$), la distance franchie au TM6M augmente de 54 m (IC à 95 % de 29 m à 79 m), tandis que chez les patients présentant de l'HPTEC persistante ou récurrente après l'endartériectomie pulmonaire ($n = 72$), la distance augmente de 27 m (IC à 95 % de -10 m à 63 m).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe du riociguat (2,3 %) et le groupe du placebo (5,7 %) quant à la proportion de patients répondant au critère de l'aggravation clinique.
- La proportion de patients dont l'état s'améliore dans la mesure d'une classe fonctionnelle de l'OMS est statistiquement plus grande dans le groupe du riociguat que dans l'autre (30,6 % contre 14,9 %), et il en va de même pour l'amélioration de deux classes fonctionnelles (2,3 % contre 0 %); $P = 0,0026$.
- Dans l'analyse paramétrique, le riociguat se révèle statistiquement supérieur au placebo du point de vue de la variation du score total au questionnaire LPH par rapport au début de (DM de -5,8; IC à 95 % de -10,5 à -1,1); dans l'analyse non paramétrique, la différence n'est pas statistiquement significative ($P = 0,1220$).
- Le riociguat est statistiquement supérieur au placebo quant à l'utilité déterminée au questionnaire EQ-5D, et ce, dans l'analyse paramétrique (DM de 0,1; IC à 95 % de 0,1 à 0,2) comme dans l'analyse non paramétrique ($P < 0,0001$).
- Du point de vue de l'échelle de dyspnée Borg, le riociguat amène une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo ($P = 0,0035$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de participants subissant un incident indésirable à tout le moins est respectivement de 91,9 % et de 86,4 % dans les groupes du riociguat et du placebo. Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe du riociguat que dans le groupe du placebo sont la céphalée (24,9 % contre 13,6 %), les étourdissements (22,5 % contre 12,5 %), la dyspepsie (17,9 % contre 8,0 %), l'œdème périphérique (15,6 % contre 20,5 %), la rhinopharyngite (15,0 % contre 9,1 %), les nausées (11,0 % contre 8,0 %), la diarrhée (9,8 % contre 4,5 %), les vomissements (9,8 % contre 3,4 %) et l'hypotension (9,2 % contre 3,4 %).

- La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est de 19,7 % dans le groupe du riociguat et de 15,9 % dans le groupe du placebo. La plupart des incidents graves se classent dans la catégorie des troubles cardiaques ou dans celle des troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont dans une proportion de 2,9 % dans le groupe du riociguat et de 2,3 % dans le groupe du placebo. Le trouble cardiaque constitue le motif d'abandon le plus courant (0,6 % dans le groupe du riociguat et 2,3 % dans le groupe du placebo).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant, qui s'inscrit dans la perspective du système de santé public canadien, compare le riociguat au placebo et le riociguat au bosentan (générique et marque de commerce Tracleer) durant une période de 20 ans. Le modèle Markov comprend les états de santé que voici : classes fonctionnelles II, III et IV de l'OMS et décès. La modélisation s'inspire des données cliniques des essais CHEST-1 et CHEST-2 pour ce qui est des caractéristiques des patients, des taux de probabilité de transition d'une classe fonctionnelle à une autre dans les groupes du placebo (CHEST-1) et du riociguat (CHEST-2) au cours du premier cycle (16 semaines), de la fréquence des incidents indésirables et des coefficients d'utilité rattachés aux états de santé. Les taux de transition d'une classe fonctionnelle à une autre après le premier cycle sont issus de l'extrapolation des courbes de survie découlant des analyses statistiques des données de CHEST-1 (placebo) et de CHEST-2 (riociguat). La comparaison entre le riociguat et le bosentan repose sur une comparaison de traitements indirecte reprenant les données des essais CHEST-1 et BENEFIT, qui compare le bosentan et le placebo dans le traitement de l'HPTEC. La modélisation suppose que, pour ce qui est du bosentan, les taux de transition d'une classe fonctionnelle à une autre sont constants durant les années de vie restantes. Au chapitre des effets indésirables, la modélisation ne tient compte que de l'hépatotoxicité et de l'hypotension. L'information sur la mortalité dans chaque classe fonctionnelle provient d'une revue de dossiers européenne commandée par le fabricant.

Selon le fabricant, le cout supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) associé au riociguat, par rapport au placebo, s'élève à 173 524 \$. L'analyse de sensibilité probabiliste indique que la probabilité que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du riociguat comparativement au placebo soit inférieur à 50 000 \$ la QALY est de 0 %. Le cout supplémentaire de la QALY associé au riociguat comparativement au bosentan générique est de 187 347 \$. Enfin, le riociguat domine Tracleer, c'est-à-dire qu'il est plus efficace et moins coûteux que lui.

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- L'effet du médicament sur l'évolution de la maladie à long terme n'a pas été établi. Si l'effet thérapeutique ne se maintient pas ou s'estompe, le rapport cout-efficacité sera plus grand.
- L'analyse suppose que la mortalité augmente avec le passage d'une classe fonctionnelle à la suivante au fil de la détérioration de l'état, et elle est influencée par la stratégie thérapeutique, quelle que soit la classe fonctionnelle (d'après la comparaison indirecte). Cette hypothèse risque de déboucher sur la prise en compte en double de l'effet bénéfique du riociguat sur le plan de la mortalité.

- L'efficacité comparative du riociguat et du bosentan est incertaine. La comparaison indirecte présentée par le fabricant mentionne une probabilité accrue, quoique non statistiquement significative, de se retrouver dans une meilleure classe fonctionnelle au terme de l'étude pour le patient traité par le riociguat comparativement au patient traité par le bosentan (risque relatif approché de 1,15; intervalle de crédibilité à 95 % de 0,51 à 2,61).

Lorsque l'horizon temporel est comprimé, le PCEM observe que le RCUD associé au riociguat passe à 434 311 \$ la QALY par comparaison avec le placebo et à 492 361 \$ par comparaison avec le bosentan générique, car l'avantage que procure le riociguat prend de l'ampleur bien longtemps après la période des ECR. Lorsque seul le risque de mortalité selon la classe fonctionnelle est pris en considération, le RCUD grimpe à 350 519 \$ la QALY par rapport au placebo et le bosentan générique domine le riociguat. En revanche, le riociguat domine Tracleer quel que soit l'horizon temporel, mais il est moins coûteux et moins efficace que Tracleer quand seul le risque de mortalité selon la classe fonctionnelle est pris en compte.

Le fabricant propose son médicament au prix de 42,75 \$ le comprimé de 0,5 mg, de 1,0 mg, de 1,5 mg, de 2,0 mg ou de 2,5 mg; le coût journalier du traitement par le riociguat s'élève donc à 128,25 \$ (1 mg à 2,5 mg trois fois par jour), un coût comparable à celui de Tracleer (128,36 \$; 62,5 mg ou 125 mg deux fois par jour), mais supérieur à celui du traitement par le bosentan générique (44,93 \$: 62,5 mg ou 125 mg deux fois par jour).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Le clinicien expert consulté par le PCEM à l'occasion du présent examen indique que les médecins prescrivent des médicaments non indiqués dans le traitement de l'HPTEC dans 60 % à 80 % des cas d'HPTEC et que, dans la majorité de ces cas, ils prescrivent le bosentan.
- L'adaptation posologique devant déboucher sur la dose finale de 2,5 mg trois fois par jour, prévue durant les huit premières semaines de l'essai CHEST-1, est relativement rapide et ne se produit probablement pas ainsi dans la pratique clinique courante en raison du risque d'hypotension.
- Le RCUD associé au riociguat comparativement au bosentan demeure incertain en raison de l'absence de données probantes issues de comparaisons directes, de l'absence de données cliniques à long terme et des autres lacunes de la présentation de médicament du fabricant.
- Outre l'amélioration de la distance franchie au TM6M, le riociguat amène une amélioration du point de vue des classes fonctionnelles de l'OMS et de paramètres hémodynamiques par comparaison avec le placebo.

Lacunes de la recherche :

Le Comité constate l'insuffisance des données probantes ayant trait à :

- Des comparaisons directes opposant le riociguat à d'autres options thérapeutiques employées dans la prise en charge de l'HPTEC.
- L'efficacité à long terme du riociguat sous l'angle d'importants résultats cliniques, car le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai CHEST-1, à savoir le TM6M, est un paramètre substitutif.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 juin 2014

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient 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.