



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Décembre 2015

Médicament	riociguat (Adempas)
Indication	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, chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'HAP de classe fonctionnelle II ou III.
Demande d'inscription	Le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP, groupe 1 de l'OMS), seul ou associé à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'HAP de classe fonctionnelle II ou III <i>dont la maladie n'est pas maîtrisée par un autre traitement.</i>
Forme pharmaceutique	Comprimés de 0,5 mg, de 1 mg, de 1,5 mg, de 2 mg et de 2,5 mg (administration par la voie orale)
Date de l'avis de conformité	Mars 2014
Fabricant	Bayer HealthCare

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) est une maladie de la vasculature pulmonaire rare, incapacitante, évolutive et potentiellement mortelle qui se caractérise par la prolifération vasculaire et le remodelage des petites artères pulmonaires¹. Elle peut entraîner l'insuffisance du cœur droit et le décès prématuré¹. L'HAP s'entend de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mm Hg¹. Les quatre formes principales d'HAP classées dans le groupe 1 sont l'HAP idiopathique, l'HAP héréditaire ou familiale, l'HAP provoquée par un médicament, une drogue ou une toxine et l'HAP associée à une maladie du tissu conjonctif, à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'hypertension portale, à une cardiopathie congénitale ou à la schistosomiase². L'essoufflement (dyspnée), la fatigue, la faiblesse, la douleur thoracique, des sensations ébrieuses et l'évanouissement, l'œdème et les ascites en sont les symptômes. L'HAP a d'énormes répercussions sur le malade et ses aidants. Les activités de la vie quotidienne sont vite difficiles et épuisantes, et le malade perd peu à peu son autonomie. Le traitement peut freiner l'évolution de la maladie, atténuer les symptômes et faciliter l'exécution de certaines tâches, mais la maladie demeure incurable.

Santé Canada a autorisé la mise en marché de huit options thérapeutiques de quatre classes de médicaments, indiquées dans le traitement de l'HAP du groupe 1 :

- des prostanoides (époprosténol, tréprosténol);
- des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) (bosentan, ambrisentan, macitentan);
- des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (sildénafil, tadalafil);
- un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat).

En 2014, l'ACMTS a procédé à un examen thérapeutique dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives des traitements pharmacologiques de l'HAP et d'en déterminer la rentabilité³. À la lumière de cet examen et des observations de groupes de patients, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé ce qui suit :

- Le sildénafil ou le tadalafil dans le traitement de première intention de l'adulte atteint d'HAP en classe fonctionnelle II ou III.
- L'adjonction d'un autre médicament (traitement combiné) lorsqu'un seul médicament ne parvient pas à maîtriser la maladie⁴.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du riociguat en comprimés de 0,5 mg, de 1 mg, de 1,5 mg, de 2 mg et de 2,5 mg dans le traitement de l'HAP chez l'adulte en classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Premier médicament de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, le riociguat agit en produisant une vasodilatation indépendante de l'effet vasodilatateur endogène de l'oxyde nitreux⁵. 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'à concurrence de 2,5 mg trois fois par jour⁶.

Indication à l'étude
Le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP, groupe 1 de l'OMS), seul ou associé à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'HAP en classe fonctionnelle II ou III.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP, groupe 1 de l'OMS), seul ou associé à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'HAP en classe fonctionnelle II ou III <i>dont la maladie n'est pas maîtrisée par un autre traitement.</i>

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique randomisé et à double insu (PATENT-1; N = 443) satisfait les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Il compare sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité le riociguat (dose croissante jusqu'à concurrence de 2,5 mg trois fois par jour) et le placebo pendant 12 semaines chez des adultes atteints d'HAP symptomatique. À titre exploratoire, il examine également le riociguat à la dose maximale de 1,5 mg trois fois par jour. La randomisation est stratifiée selon les antécédents de traitement des participants : la moitié de ceux-ci n'ont jamais été traités encore, alors que l'autre moitié est traitée déjà par un ARE ou un prostanoloïde et continue de l'être pendant l'étude. Le principal résultat d'intérêt dans cette étude est la variation de la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M) la semaine 12; le délai d'aggravation clinique, le passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), le dosage de NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), précurseur du BNP (peptide cérébral natriurétique), la dyspnée selon l'échelle Borg CR10, le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) et le questionnaire Living with Pulmonary Hypertension (LPH) sont les paramètres d'intérêt secondaire. Les principaux aspects de l'étude qui en limitent la portée sont sa brève durée et l'absence de données à l'appui du critère d'inscription demandé par le promoteur.

Efficacité

Six décès surviennent durant l'étude : trois dans le groupe du placebo (HAP, anxiété, insuffisance respiratoire et collapsus circulatoire), deux dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg (sepsie, hémoptysie) et un dans le groupe du riociguat à la dose de 1,5 mg (insuffisance ventriculaire droite/HAP).

Les données de l'étude PATENT-1 (l'ensemble de la population à l'étude) donnent à penser que le riociguat à la dose maximale de 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 [DM] entre les deux de 36 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 20 à 52). L'essai clinique n'est pas assez long pour pouvoir évaluer la survie; toutefois, il y a une différence statistiquement significative favorable au riociguat pour ce qui est du délai d'aggravation clinique (test de Mantel-Haenszel, valeur $P = 0,005$), critère composite destiné à mesurer la morbidité et la mortalité, aspects d'importance aux yeux des patients, comparativement au placebo.

Il y a une différence statistiquement significative entre le riociguat à la dose maximale de 2,5 mg et le placebo quant au passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre. Il y a également une différence statistiquement significative entre les deux pour ce qui est de la variation de la RVP et du taux de NT-proBNP, des points jugés importants en pratique clinique selon le clinicien expert consulté dans le

cadre de l'examen méthodique. Par contre, il n'y a pas de différence ni statistique ni clinique entre les deux pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé selon les questionnaires EQ-5D et LPH. Enfin, les différences entre le riociguat à la dose de 2,5 mg et le placebo quant aux symptômes de dyspnée sont statistiquement significatives, mais leur importance clinique est incertaine.

Les résultats dans le groupe exploratoire du riociguat à la dose de 1,5 mg sont du même ordre pour ce qui est de la nature et de l'ampleur que ceux dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg. Une analyse de sous-groupe indique que l'effet thérapeutique du riociguat à la dose de 2,5 mg, par comparaison avec le placebo, est le même que le médicament soit le seul traitement chez des patients jamais traités encore ou qu'il vienne s'ajouter à un ARE ou à un prostanoloïde chez des patients à l'état stable. Cependant, les comparaisons statistiques ne sont établies que pour le principal résultat d'intérêt. Les constatations sont les mêmes pour ce qui des sous-groupes formés selon la classe fonctionnelle : I/II et III/IV.

Selon les preuves indirectes provenant de la comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant,

[REDACTED]

. Les constatations de la comparaison de traitements indirecte concordent en général avec l'examen thérapeutique de l'ACMTS³. L'on ne peut tirer de conclusion définitive à propos du passage d'une classe fonctionnelle à une autre en raison des lacunes méthodologiques de l'analyse. L'analyse du traitement combiné est limitée par l'hétérogénéité clinique des essais examinés. Pour certains paramètres, les données sont rares (EQ-5D) ou les intervalles de crédibilité sont vastes (incidents d'aggravation clinique et RVP), d'où l'incertitude à propos des constatations.

La portée des données est limitée par la brève durée de l'essai clinique PATENT-1 (12 semaines). Même si la phase de prolongation en mode ouvert illustre le maintien de l'effet thérapeutique pendant le traitement au long cours (durée de traitement médiane de 91 semaines), la circonspection est de mise dans l'interprétation de ces résultats au vu du biais de sélection possible, de l'absence de groupe témoin et de l'évaluation au vu et au su. L'étude PATENT-1 a la puissance suffisante pour évaluer la variation de la distance franchie au TM6M, paramètre substitutif dont la corrélation avec les principaux résultats cliniques dans le traitement de l'HAP est modérée au mieux, mauvaise dans certains cas⁷⁻⁹.

Tant dans l'essai clinique PATENT-1 que dans la comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant, il n'y a pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du riociguat dans les conditions d'utilisation précisées par le fabricant : lorsque la maladie n'est pas maîtrisée par un autre médicament indiqué dans le traitement de l'HAP. Les données provenant de l'analyse de sous-groupe de l'étude PATENT-1 indiquent que le riociguat est bénéfique pour les patients en appoint à un ARE ou à un prostanoloïde à dose stable; cependant, il n'y a pas de données au sujet de patients dont l'état n'est pas bien maîtrisé par d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HAP.

Effets néfastes

Dans l'étude PATENT-1 de 12 semaines, la proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave dans les groupes du riociguat et dans celui du placebo est respectivement de 11 %, de 18 % et de 18 %. Les patients qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du placebo (7 %) que dans les groupes du riociguat (2 % et 3 %).

L'incidence d'anémie et d'hypotension, effets néfastes notables, est numériquement plus élevée dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg que dans le groupe du placebo et dans celui du riociguat à la dose de 1,5 mg, tandis que l'incidence de syncope, autre effet néfaste notable, est plus grande dans le groupe du placebo que dans les groupes du riociguat. Dans leur examen respectif, Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) notent le risque accru d'hypotension proportionnel à la dose avec le riociguat à la dose de 2,5 mg^{10,11}. 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. Bien que l'anémie soit plus fréquente avec le riociguat qu'avec le placebo, il n'y a pas de différence entre les groupes quant à l'utilisation de médicaments pour traiter cette affection^{10,11}. Parmi les autres effets néfastes notables à surveiller selon le protocole de l'examen, l'œdème périphérique est aussi plus fréquent dans les groupes du riociguat que dans le groupe du placebo. La céphalée, les étourdissements et les incidents gastro-intestinaux sont les incidents indésirables les plus courants dans les groupes du riociguat.

Les patients présents au terme de l'étude PATENT-1 étaient admissibles à l'étude de prolongation en mode ouvert PATENT-2¹². Cette étude compte 396 participants (98 % des patients admissibles), dont 82 % encore en traitement en mars 2013 à la fin d'une étape de cet essai clinique. Les patients ont été traités par le riociguat à une dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour. Dans l'étude PATENT-2, 52 % des participants ont subi un incident indésirable grave et 21 % ont subi un incident d'aggravation clinique (durée de traitement médiane de 91 semaines)¹². L'on dénombre 27 décès pour 718 années-personnes d'exposition au médicament¹². Pas de nouvelles préoccupations en matière d'innocuité n'ont été soulevées.

La comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant ne contient pas de données sur l'innocuité relative du riociguat comparativement à d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HAP, et nous n'avons pas répertorié d'études comparatives directes. L'innocuité à long terme du riociguat reste donc à évaluer.

Place du riociguat dans le traitement¹

Le clinicien expert qui a participé à l'examen méthodique fait remarquer le désavantage du riociguat comparativement à d'autres médicaments oraux dans le traitement de première intention chez les patients jamais traités encore, à savoir la longue période d'adaptation posologique. Le médicament serait probablement le plus avantageux dans le traitement combiné, en appoint à un ARE ou à une prostacycline. De l'avis du clinicien expert, les données sur le traitement combiné provenant de l'étude PATENT-1 sont probantes, bien que les patients dont il s'agit n'en sont pas dont l'état est mal maîtrisé par la pharmacothérapie en cours, ce qui n'était pas en fait un critère d'admissibilité à l'étude.

¹Selon l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de l'examen méthodique.

Comme le CCEM a recommandé le sildénafil ou le tadalafil comme traitement de première intention de l'HAP chez la personne en classe fonctionnelle II ou III, le riociguat pourrait être utile dans les situations que voici :

1. En appoint à un ARE lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints et qu'il y a lieu d'ajouter un médicament (le CCEM n'est pas en mesure de recommander un médicament en particulier dans le traitement combiné de deuxième intention).
2. En appoint à une prostacycline lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints et qu'il y a lieu d'ajouter un médicament.
3. En cas d'intolérance aux inhibiteurs de la PDE5 en monothérapie pour cause d'effets indésirables lorsqu'il est nécessaire de passer à une autre classe thérapeutique.

Le riociguat pourrait être le médicament de première intention lorsque l'inhibiteur de la PDE5 est contraindiqué, mais puisque la même contreindication existe en cas d'utilisation d'un inhibiteur de la PDE5 ou d'utilisation du riociguat, à savoir l'utilisation concomitante d'un nitrate, il est possible que le riociguat soit contraindiqué lui aussi.

Le clinicien expert note que la stratégie consistant à passer d'un inhibiteur de la PDE5 au riociguat lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints avec le premier est possible; cependant, les preuves à propos de son efficacité sont limitées. L'étude RESPITE évalue cette stratégie¹³.

Conclusion

Le délai d'aggravation clinique (paramètre composite de morbidité et de mortalité) est statistiquement plus long avec le riociguat qu'avec le placebo, comme le démontre un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu de 12 semaines dont les participants sont des adultes atteints d'HAP symptomatique, jamais traités encore pour certains, traités par un ARE ou un prostanolide pour d'autres. Les patients traités par le riociguat sont plus nombreux à demeurer dans la même classe fonctionnelle, et le riociguat augmente la distance franchie au TM6M dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique. Cette amélioration sur le plan du TM6M grâce au riociguat s'accompagne de l'amélioration d'importance clinique de paramètres hémodynamiques.

Des preuves indirectes donnent à penser que le riociguat, seul ou combiné avec un ARE, est aussi efficace que les autres traitements de l'HAP.

Les incidents indésirables graves sont fréquents dans les groupes du riociguat comme dans le groupe du placebo; à ce chapitre, mentionnons les six décès : trois dans le groupe du placebo et trois dans les groupes du riociguat. Les abandons pour cause d'effets indésirables sont moins fréquents dans les groupes du riociguat que dans le groupe du placebo. L'anémie et l'hypotension sont plus fréquentes dans le groupe du riociguat à la dose de 2,5 mg que dans le groupe du placebo et celui du riociguat à la dose de 1,5 mg, tandis que l'incidence de syncope est plus élevée dans le groupe du placebo que dans les groupes du riociguat. Les incidents hémorragiques graves sont plus nombreux avec le riociguat qu'avec le placebo. Les incidents indésirables les plus fréquents avec le riociguat sont la céphalée, les étourdissements et les troubles gastro-intestinaux. Nous ne disposons pas de données sur l'innocuité relative du riociguat comparativement aux autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HAP. Bien qu'aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'ait été soulevée pendant l'étude de prolongation en mode ouvert (PATENT-2), l'innocuité à long terme du riociguat reste à déterminer.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ADEMPAS

L'ECR et la comparaison de traitements indirecte n'offrent pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du riociguat dans la situation mentionnée par le fabricant dans son critère d'inscription du médicament sur la liste des médicaments assurés : lorsque la pharmacothérapie en cours ne maîtrise pas la maladie.

TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Résultat d'intérêt	PATENT-1 ^a		
	Placébo	Riociguat 2,5 mg	Riociguat 1,5 mg
Délai d'aggravation clinique	N = 126	N = 254	N = 63
Incident, n (%)	8 (6)	3 (1)	2 (3)
Valeur <i>P</i> de la différence avec placebo ^b	--	0,029	0,33 ^c
Passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre, n (%)	N = 125	N = 254	N = 63
-2	0	█ (< 1)	0
-1	█ (14)	█ (21)	█ (24)
0	89 (71)	192 (76)	43 (68)
+1	█ (12)	█ (3)	█ (6)
+2	█ (2)	█ (< 1)	█ (2)
+3	0	█ (< 1)	0
Valeur <i>P</i> de la différence avec placebo	--	0,003	0,07 ^c
Score d'utilité EQ-5D	N = 124	N = 253	N = 62
Moyenne initiale (ÉT)	0,68 (0,24)	0,68 (0,24)	█
Variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (ÉT)	-0,03 (0,30)	0,03 (0,24)	0,08 (0,31)
DM par les moindres carrés avec placebo (IC à 95 %)	--	0,06 (0,01 à 0,11)	PI
Valeur <i>P</i>		0,07 ^a	NS
TM6M	N = 126	N = 254	N = 63
Moyenne initiale (ÉT)	368 (75)	361 (68)	363 (67)
Variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (ÉT)	-6 (86)	30 (66)	31 (79)
DM par les moindres carrés avec placebo (IC à 95 %)	--	36 (20 à 52)	37 (12 à 63) ^c
Valeur <i>P</i> de la différence avec placebo	--	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001 ^c
Abandons	N = 126	N = 254	N = 63
n (%)	15 (12)	17 (7)	6 (10)
Incident indésirable menant à l'arrêt du médicament à l'étude			
n (%)	9 (7)	8 (3)	1 (2)
Incidents indésirables graves			
Patients subissant ≥ 1 incident indésirable grave, n (%)	23 (18)	29 (11)	11 (18)
Décès, n (%)	3 (2)	2 (1)	1 (2)
Effets néfastes notables, n (%)			
Anémie	3 (2)	21 (8)	1 (2)
Incidents hémorragiques ^d	12 (10)	28 (11)	7 (11)
Syncope, présyncope ou perte de	7 (6)	8 (3)	2 (3)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ADEMPAS

Résultat d'intérêt	PATENT-1 ^a		
	Placébo	Riociguat 2,5 mg	Riociguat 1,5 mg
connaissance			
Œdème périphérique	14 (11)	44 (17)	14 (22)
Hypotension (regroupement termes MedDRA)	3 (2)	25 (10)	2 (3)

ARE = antagoniste des récepteurs de l'endothéline; DM = différence moyenne; EQ-5D = EuroQol 5-Dimensions Questionnaire; ÉT = écart type; HAP = hypertension artérielle pulmonaire; IC = intervalle de confiance; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NS = non significatif; OMS = Organisation mondiale de la santé; PI = pas indiqué; TM6M = test de marche de six minutes.

^aLes données présentées portent sur l'ensemble de la population à l'étude, dont une moitié n'a jamais été traitée encore (médicament employé seul) et l'autre moitié poursuit le traitement par l'ARE ou le prostanoloïde commencé avant l'étude.

^bLe délai d'aggravation clinique est analysé à l'aide du test de Mantel-Haenszel en appliquant la méthode d'estimation de Kaplan-Meier pour ce qui est de la proportion de patients subissant un incident. L'aggravation clinique comprend le décès, la transplantation cardiaque ou pulmonaire, l'atrioseptostomie, l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux, l'hospitalisation, 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 ou le passage permanent à une autre classe fonctionnelle en raison de la détérioration de l'état.

^cDonnées ultérieures rapportées par la FDA.

^dRecension rétrospective des incidents hémorragiques par une recherche MedDRA standardisée centrée sur le terme « hémorragies » et des termes connexes (à l'exclusion de termes de laboratoire).

Sources : Ghofrani 2013¹⁴, rapport d'étude clinique¹⁵, examen médical de la FDA¹¹