



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### TADALAFIL

(Adcirca – Eli Lilly Canada Inc.)

**Indication : Hypertension artérielle pulmonaire**

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le tadalafil soit inscrit sur la liste des médicaments assurés de manière similaire au sildénafil si le coût du tadalafil n'excède pas celui du sildénafil.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Le coût quotidien du tadalafil est actuellement inférieur à celui du sildénafil et sensiblement moins que celui des autres agents utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez le patient n'ayant pas répondu au traitement classique.
2. Dans un essai comparatif, randomisé et à double insu, le tadalafil a été associé à des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo de la distance de marche parcourue en six minutes et de la qualité de vie.

#### **À souligner :**

1. Le Comité a constaté que l'existence d'une forme générique du sildénafil pourrait effacer toute économie associée à l'inscription à la liste du tadalafil.
2. On a noté que dans l'essai randomisé et contrôlé contre placebo sur le tadalafil, des améliorations de la distance de marche parcourue en six minutes étaient supérieures dans le sous-groupe de patients n'ayant jamais pris le bosentan par rapport à ceux le prenant déjà. Le Comité a donc estimé que ces résultats cliniques ne sont pas en faveur de l'ajout du tadalafil au bosentan.

#### **Contexte :**

Le tadalafil est indiqué par Santé Canada pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (« primitive ») ou l'HAP associée à une affection des tissus conjonctifs, une cardiopathie congénitale ou l'utilisation d'anorexigènes chez les patients appartenant à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS qui ne répondent pas au traitement classique. Le tadalafil est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 spécifique de la GMPc (PDE5). Le tadalafil (Cialis) est également indiqué par Santé Canada pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme.

La posologie recommandée du tadalafil pour l'hypertension artérielle pulmonaire est de 40 mg une fois par jour ; division de la dose n'est pas conseillée. Le tadalafil (Adcirca) est offert en comprimé de 20 mg.

### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'ECR à double insu sur le tadalafil et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique du PCEM a compris un essai comparatif contre placebo et à double insu, l'étude LVGY (n = 405), évaluant quatre doses du tadalafil (2,5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg par jour) par rapport au placebo sur 16 semaines. Le Comité a focalisé sur les patients recevant la dose approuvée par Santé Canada de 40 mg par jour (n = 79).

La plupart des patients ont appartenu à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS (97 %). Environ la moitié des patients avait été diagnostiqué avec l'hypertension pulmonaire artérielle depuis plus de deux ans. Certains patients faisant partie de l'étude n'ont pas été diagnostiqués par le cathétérisme du cœur droit, ce qui aurait pu permettre la participation à l'essai de patients qui ne répondaient pas aux critères standards de l'hypertension artérielle pulmonaire. L'étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire a été principalement idiopathique (61 %) ou liée au collagénose avec manifestations vasculaires.

Le périmètre moyen de marche parcourue en six minutes au départ était de 344 m pour tous les groupes de traitement. Environ 53 % des patients ont reçu le bosentan durant l'étude ; la durée moyenne de l'utilisation ultérieure du bosentan au départ était d'environ deux mois.

Quatre-vingt quatre pour cent des patients ont terminé l'étude.

### **Critères de jugement**

Le principal critère de jugement de l'étude LVGY était la variation par rapport du départ de la distance de marche au test de marche de six minutes. La variation minimale d'importance clinique de cette distance est incertaine.

D'autres critères étaient définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM. Parmi ces critères de jugement, le Comité a commenté sur : la mortalité, l'index de dyspnée de Borg, la qualité de vie selon l'échelle SF-36, le changement de la classe fonctionnelle de l'OMS, et le délai d'aggravation clinique.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Selon l'analyse statistique primaire préspecifiée de l'étude LVGY, des améliorations statistiquement significatives au niveau de la distance de marche parcourue en six minutes ont été constatées chez le groupe sous 40 mg de tadalafil par rapport au placebo (amélioration moyenne de 26 m, p = 0,01).
- Selon le plan d'analyse statistique pré-spécifié par le fabricant, aucune amélioration statistiquement significative n'a pu être constatée avec le tadalafil par rapport au placebo en

ce qui concerne le changement de la classe fonctionnelle de l'OMS, l'index de dyspnée de Borg, ou le délai moyen d'aggravation clinique.

- Le tadalafil 40 mg a permis des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo des scores SF-36 dans six des huit domaines (le fonctionnement physique, le rôle physique, la douleur corporelle, l'état de santé général, la vitalité et le fonctionnement social) et des scores EuroQol.
- Selon l'analyse pré-spécifiée par le fabricant des sous-groupes de patients sous 40 mg de tadalafil, la variation de la distance de marche parcourue en six minutes ajustée pour le placebo (n = 37) chez les patients non traités par bosentan était supérieure à celle des patients (n = 42) recevant un traitement de fond par bosentan (44 m contre 23 m respectivement).

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Le pourcentage de patients rapportant un effet indésirable grave était faible et similaire pour tous les groupes de traitement. Les effets indésirables graves les plus courants étaient l'insuffisance ventriculaire droite, l'anémie et la dyspnée.
- Le pourcentage de patients rapportant un effet indésirable était supérieur dans le groupe sous 40 mg de tadalafil comparativement au placebo (95 % contre 79 %, p = 0,003). Les effets indésirables les plus courants étaient les céphalées, les rougeurs au visage et les myalgies.

#### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a entrepris une analyse coût-utilité comparant le tadalafil en association avec des soins de soutien au placebo en association avec des soins de soutien sur une période de 50 ans chez le patient jamais traité par le bosentan. Le fabricant a estimé le coût additionnel par année de vie gagnée pour le tadalafil à 43 813 \$ par rapport au placebo et le coût additionnel par année de vie pondérée par la qualité à 70 753 \$. Les données cliniques étaient fondées sur une analyse ultérieure de l'étude LVGY. Les avantages du traitement par le tadalafil prévus par le modèle semblent provenir des patients qui passent de la classe fonctionnelle III à la classe II de l'OMS, ce qui est conforme aux résultats de l'étude LVGY.

Le coût quotidien du tadalafil (40 mg par jour ; 26 \$) est inférieur à celui du sildénafil (20 mg trois fois par jour ; 34 \$), de l'ambrisentan (5 mg par jour ; 121 \$), du bosentan (125 mg deux fois par jour ; 130 \$) et du sitaxsentan (100 mg par jour ; 126 \$). L'expiration récente du brevet du sildénafil et la disponibilité future d'une forme générique du sildénafil pourraient effacer toute économie associée au tadalafil comparativement au sildénafil.

#### **Autres sujets de discussion :**

- On a remarqué que le bosentan est un inducteur du cytochrome P450 3A4. Cette interaction médicamenteuse réduit les niveaux du tadalafil lorsque ces deux agents sont pris en association et elle a été constatée lors de l'essai randomisé contre placebo sur le tadalafil.
- Le Comité a noté que les améliorations au niveau de la distance de marche parcourue en six minutes chez les patients non traités par bosentan et recevant 40 mg de tadalafil semblent similaires à l'ampleur des améliorations observées chez les patients sous sildénafil lors des essais contre placebo sur ce dernier.

#### **Membres du CCCEM présents :**

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente) Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

**Membres du CCCEM absents :**

Aucun.

**Conflits d'intérêts :**

Un membre du CCCEM a révélé avoir bénéficié d'une subvention accordée à un établissement par Eli Lilly sans toutefois avoir été le récipiendaire d'un versement direct ; les fonds n'ont pas été consacrés à la recherche sur le tadalafil. Ce membre a donc pu participer à la discussion et au vote.

Un membre du CCCEM est en position de conflit d'intérêts ; il n'a pas participé à la discussion, ni au vote.

**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 fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.