



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

Macitentan (Opsumit — Actelion Pharmaceuticals Canada inc.)

Indication : hypertension artérielle pulmonaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du macitentan pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pour réduire la morbidité chez les patients présentant une classe fonctionnelle II ou III selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et dont l'HTAP est d'origine idiopathique, héréditaire ou associée à une maladie du tissu conjonctif ou bien à une cardiopathie congénitale, si la condition et le critère clinique suivants sont remplis :

Critère clinique :

- Contreindication ou réponse insuffisante au sildénafil ou au tadalafil.

Condition :

- Réduction du prix pour s'assurer que le coût du régime d'assurance-médicaments pour le macitentan ne dépasse pas celui du régime d'assurance-médicaments pour le bosentan.

Motifs de la recommandation :

1. L'essai contrôlé randomisé (ECR) SERAPHIN (N = 742) a démontré que le traitement avec le macitentan était associé à une réduction de la morbidité et de la mortalité (comme point d'arrêt composite) par rapport au placebo chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III de l'OMS. Cependant, il n'existe aucun essai comparatif face à face avec d'autres traitements pour l'HTAP.
2. Au prix indiqué de 128,33 \$ par comprimé (128,33 \$ par jour), le coût du macitentan est similaire à celui de Tracleer, nom commercial du bosentan (128,36 \$ par jour), mais est plus élevé que celui du générique bosentan (44,93 \$ par jour), de l'ambrisentan (122,52 \$ par jour), du générique et du nom commercial du sildénafil (18,76 \$ à 33,36 \$ par jour, selon la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) et du tadalafil (26,72 \$ par jour).

À souligner :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le sildénafil et le tadalafil représentent les options les moins coûteuses pour le traitement de première intention de l'HTAP.
- L'indication approuvée par Santé Canada déclare que le macitentan est efficace en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — 15 octobre 2014 ; Reconsidération du CCEM — 21 janvier 2015

Avis de recommandation finale — 28 janvier 2015

© ACMTS 2015

Page 1 de 6

SR0364

Contexte :

Le macitentan (Opsumit) est indiqué pour le traitement à long terme de l'HTAP de groupe I, selon la classification de l'OMS, afin de réduire la morbidité chez les patients présentant une classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, et dont l'HTAP est d'origine idiopathique, héréditaire ou associée à une maladie du tissu conjonctif ou bien à une cardiopathie congénitale. Le macitentan se présente sous forme de comprimés pelliculés de 10 mg à la dose recommandée de 10 mg une fois par jour en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs de la PDE-5.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a tenu compte de l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen systématique d'ECR portant sur le macitentan, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients concernant les résultats et enjeux importants pour les personnes souffrant d'HTAP.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations fournies par un groupe de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- L'hypertension artérielle pulmonaire bouleverse de manière considérable la vie des patients et des soignants. La fréquence élevée des hospitalisations, tests et rendez-vous médicaux est pénible pour les patients et leurs soignants.
- Le risque élevé de mortalité au bout de quelques années entraîne souvent une humeur dépressive, une anxiété et des sentiments d'impuissance et de désespoir chez les patients. Les symptômes et problèmes associés à la maladie affectant la vie quotidienne du patient sont : des difficultés respiratoires avec ou sans effort, des palpitations ou pulsations thoraciques, des douleurs thoraciques, des œdèmes aux chevilles, aux jambes et à l'abdomen causés par la rétention d'eau, des étourdissements, des syncopes, et une paresthésie aux mains et aux pieds.
- Bien qu'il n'existe aucun remède pour l'HTAP, les traitements actuellement sur le marché sont généralement bénéfiques, et les répondants ont déclaré prendre, pour la plupart, un traitement combiné. Les médicaments, particulièrement ceux administrés par voie intraveineuse (IV), contribuent à stabiliser l'hypertension pulmonaire et à améliorer la qualité de vie. Cependant, l'efficacité thérapeutique varie considérablement d'un patient à l'autre.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM comprenait une étude de phase III (SERAPHIN), laquelle était un essai événementiel, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo réalisé sur des patients atteints d'HTAP symptomatique. L'objectif de l'essai était de démontrer la capacité de réduction du risque de morbidité et de mortalité du macitentan. Un total de 742 patients présentant une classe fonctionnelle II ou III de l'OMS ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir le macitentan 3 mg une fois par jour, le macitentan 10 mg une fois par jour ou un placebo. La durée moyenne du traitement de l'étude était de 96,2 semaines. La population étudiée de l'essai SERAPHIN était composée de patients ayant déjà été traités (63,7 %) et de patients naïfs de tout traitement (36,3 %). La proportion de patients ayant été traités antérieurement avec des inhibiteurs de la PDE-5 et des prostanoides était de 61,4 % et 5,4 %, respectivement.

Le sildénafil représentait le traitement le plus courant pour l'HTAP au point de comparaison (58 %).

Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- Le délai du premier évènement de morbidité ou de mortalité — temps écoulé entre le début du traitement et le premier évènement défini comme étant un composite de mortalité toutes causes confondues, l'amorce du traitement de prostanoides par voie IV ou SC ou une aggravation de l'HTAP.
- Distance parcourue après une marche de six minutes (6MWD) — la distance qu'un patient peut parcourir en marchant sur une surface plane et dure dans un délai de six minutes, sans avoir besoin d'être motivé. La différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour la 6MWD en ce qui concerne l'HTAP était estimée à 33,0 m (écart de 25,1 à 38,6 m).
- La proportion de patients démontrant une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS.
- L'indice de dyspnée de Borg — mesure de l'essoufflement perçu sur une échelle de 0 à 10, 0 signifiant aucun essoufflement et 10 un essoufflement maximal.
- L'hémodynamique pulmonaire — notamment la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM), la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), la pression auriculaire droite moyenne (PADM) et l'index cardiaque.
- La qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide du questionnaire SF-36 — une mesure de l'état de santé général en 36 points comprenant huit dimensions pour évaluer le fonctionnement physique, le fonctionnement du rôle (travail ou autre activité) perturbé par les symptômes physiques et émotionnels, les douleurs, la santé générale, la vitalité, le fonctionnement social et la santé mentale, lesquels peuvent être regroupés en deux catégories de scores reflétant les éléments physiques et mentaux. Les scores vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une QVLS supérieure. La DMCI dans le questionnaire SF-36 était considérée comme étant une variation de 5 à 10 points au sein de chaque dimension ou de 2,5 à 5 points dans chaque résumé de composants.
- Le nombre total des effets indésirables, des effets indésirables graves et des abandons en raison d'effets indésirables.

Le résultat d'efficacité primaire dans l'essai SERAPHIN était le temps écoulé entre le début du traitement et le premier évènement défini comme étant la mortalité toutes causes confondues, la septostomie atriale, la transplantation pulmonaire, l'amorce du traitement de prostanoides par voie IV ou SC ou l'aggravation de l'HTAP.

Efficacité

- Le macitentan a montré sa supériorité par rapport au placebo quant au délai du premier évènement de morbidité ou de mortalité sur une période maximale de 36 mois, avec un rapport de risque de 0,547 (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 0,39 à 0,76 ; $P < 0,0001$). Cette différence était principalement motivée par des taux plus faibles d'aggravation de l'HTAP (24,4 % contre 37,3 %) et par l'amorce des prostanoides (0,4 % contre 2,4 %), mais n'était pas attribuable à une réduction du taux de mortalité (6,6 % pour le macitentan contre 6,8 % pour le placebo).

- Le macitentan a démontré une augmentation de la 6MWD statistiquement significative du point de comparaison au mois six par rapport au placebo. L'écart de variation moyenne était de 22,0 m (écart-type : 92,6) ; $P = 0,0078$.
- Il y n'avait aucune différence dans la proportion de patients chez lesquels la classe fonctionnelle de l'OMS est demeurée inchangée du point de comparaison au mois six (70,7 % avec le macitentan et 65,9 % avec le placebo).
- La proportion de patients ayant démontré une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS était statistiquement significativement plus élevée dans le groupe recevant le macitentan par rapport au groupe recevant le placebo du point de comparaison au mois six (22,3 % contre 12,9 %, $P = 0,007$).
- La proportion de patients chez lesquels la classe fonctionnelle de l'OMS s'est aggravée du point de comparaison au mois six était statistiquement significativement plus faible dans le groupe recevant le macitentan par rapport au groupe recevant le placebo (7,0 % contre 21,6 % ; $P < 0,0001$).
- Par rapport au placebo, le macitentan était associé à une amélioration statistiquement significative de l'essoufflement, mesuré à l'aide de l'indice de dyspnée de Borg, avec une différence de la variation moyenne de -0,5 (IC à 97,5 % de -1,0 à -0,1).
- Par rapport au placebo, le traitement avec le macitentan s'est traduit par une amélioration statistiquement significative des mesures pulmonaires hémodynamiques suivantes : RVP (variation moyenne de 61,8 % [IC à 97,5 % de 49,9 % à 76,5 %]) et index cardiaque (écart de variation moyenne de 0,61 [IC à 97,5 % de 0,28 à 0,93]). Il y n'avait aucune différence statistiquement significative entre le macitentan et le placebo quant à la PAMP (écart de variation moyenne de 2,7 [IC à 97,5 % de -11,7 à 6,3]) et la PADM (écart de variation moyenne de 0,4 [IC à 97,5 % de -9,1 à 9,9]).
- Le traitement avec le macitentan s'est traduit par une amélioration statistiquement significative des résumés des composants physiques et mentaux (RCP et RCM) du questionnaire SF-36 du point de comparaison au mois six ; les différences entre les groupes quant aux RCP et RCM étaient de 3,0 (IC à 97,5 % de 1,3 à 4,7) et de 3,4 (IC à 97,5 % de 0,9 à 5,9), respectivement.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant au moins un évènement indésirable grave était de 45,0 % avec le macitentan et de 55,0 % avec le placebo.
- La proportion de patients subissant au moins un évènement indésirable était de 94,6 % avec le macitentan et de 96,4 % avec le placebo.
- Comparativement au placebo, le macitentan était associé à une fréquence plus élevée des effets indésirables suivants : anémie (13,2 % contre 3,2 %), maux de tête (13,6 % contre 8,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (15,3 % contre 13,3 %), infection des voies urinaires (8,7 % contre 5,6 %), bronchite (11,6 % contre 5,6 %), grippe (5,8 % contre 1,6 %) et thrombopénie (5,0 % contre 2,8 %).
- La proportion de patients souffrant de troubles hépatiques et de dysfonctionnements hépatiques s'est révélée plus faible avec le macitentan comparativement au placebo (8,7 % contre 14,5 %).
- La proportion de patients qui ont abandonné l'essai en raison d'évènements indésirables était de 10,7 % avec le macitentan et de 12,4 % avec le placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparative du macitentan avec Tracleer, nom commercial du bosentan, réalisée sur une période d'un an. Les coûts associés aux médicaments, visites chez le médecin et suivis ont été inclus dans l'analyse. En raison de la baisse des coûts non médicamenteux du macitentan par rapport à Tracleer, le fabricant a conclu que l'utilisation du macitentan se traduisait par une économie de 33,26 \$ par an, en supposant que les patients traités avec le bosentan nécessitent plusieurs visites chez le médecin et une surveillance accrue en raison d'une incidence plus élevée de troubles hépatiques et d'œdèmes par rapport au macitentan. Toutefois, les différences de coût entre le macitentan et la marque du bosentan sont très minces (< 0,1 % du coût total annuel). Le fabricant a signalé que le macitentan coûtait 3 873 \$ de plus chaque année comparativement à l'ambrisentan et 25 878 \$ de plus chaque année que le générique bosentan « de sources multiples ».

Le fabricant n'a fourni aucune preuve directe ou indirecte issue d'une comparaison du macitentan avec d'autres médicaments indiqués pour le traitement de l'HTAP, par conséquent, l'efficacité et l'innocuité comparatives du macitentan avec d'autres médicaments pour l'HTAP sont incertaines. Par ailleurs, le fabricant n'a pas tenu compte des patients traités par le générique bosentan dans son scénario de référence. La nouvelle analyse du PCEM, tenant uniquement compte des coûts des médicaments et utilisant le prix du générique bosentan de 44,93 \$ par jour chez 100 % des patients, a démontré que le macitentan coûte 30 441 \$ de plus par patient et par an.

Au prix indiqué de 128,33 \$ par comprimé (128,33 \$ par jour), le coût du macitentan est similaire à celui de Tracleer (128,36 \$ par jour), mais est plus cher que le générique bosentan (44,93 \$ par jour), l'ambrisentan (122,52 \$ par jour), le générique et le nom commercial du sildénafil (de 18,76 \$ à 33,36 \$ par jour, selon la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) et le tadalafil (26,72 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- L'incidence des troubles hépatiques et de dysfonctionnements hépatiques était plus faible dans le groupe recevant le macitentan que dans le groupe recevant le placebo, contrairement aux autres antagonistes du récepteur de l'endothéline qui sont associés à une incidence accrue d'hépatotoxicité.
- Le fabricant a demandé que le macitentan soit recommandé pour l'inscription sur la liste de manière similaire au bosentan. Toutefois, les indications approuvées par Santé Canada pour ces deux médicaments diffèrent. Le bosentan est indiqué chez les patients atteints d'HTAP et qui présentent une classe fonctionnelle II, III ou IV tandis que le macitentan est indiqué chez les patients atteints d'HTAP et qui présentent une classe fonctionnelle II ou III.
- En raison de l'expérience clinique limitée, la monographie de produit indique que le macitentan doit être utilisé avec prudence chez les patients de 75 ans ou plus, ou les patients âgés de moins de 18 ans.
- Le statut d'inscription des antagonistes des récepteurs de l'endothéline pour l'HTAP varie selon les régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté une insuffisance de preuves dans les domaines suivants :

- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme de l'utilisation du macitentan par rapport aux autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
- L'efficacité comparative et les essais face à face avec les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, comme le bosentan ou l'ambrisentan, ou encore avec d'autres traitements pour l'HTAP au stade avancé.
- Les critères cliniques permettant d'indiquer une réponse inadéquate au traitement pour l'HTAP.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, et D^r Adil Virani.

Membres absents :

Le 15 octobre 2014 : aucun

Le 22 janvier 2015 : aucun

Conflits d'intérêts :

Le 15 octobre 2014 : aucun

Le 22 janvier 2015 : aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils.

L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Lignes directives concernant la confidentialité du PCEM* (en anglais seulement).

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.