



Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Juillet 2015

Médicament	riociguat (Adempas)
Indication	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
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Bayer HealthCare

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

Forme d'hypertension pulmonaire¹, l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) est une maladie évolutive caractérisée par la présence de thrombus tenaces ou récurrents dans les artères pulmonaires. Ces thrombus obstruent la lumière vasculaire au risque de provoquer une occlusion et, à terme, entraînent une hausse de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de l'hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite¹⁻³. L'étiologie exacte de l'HPTEC demeure un mystère, mais la maladie peut apparaître à la suite d'une première embolie pulmonaire (EP) aiguë³, quoique près de 60 % des personnes aux prises avec de l'HPTEC n'aient jamais subi d'EP aiguë. De même, l'épidémiologie de l'HPTEC reste imprécise. Selon des données de surveillance, l'HPTEC apparaît chez 0,1 % à 0,5 % des survivants d'une première EP aiguë⁴; il est fort probable cependant que la véritable incidence de l'HPTEC soit plus élevée en raison du nombre inconnu de cas non diagnostiqués où l'HPTEC s'installe en silence ou en dormance par suite d'une EP aiguë ou d'un incident étranger à la thromboembolie veineuse³.

La chirurgie, plus précisément l'endartériectomie pulmonaire, qui peut guérir la maladie, constitue l'intervention thérapeutique de référence dans la prise en charge de l'HPTEC⁵; toutefois, il n'y a pas de critères de détermination de la nature opérable de la maladie qui font l'unanimité universellement⁶. Lorsque le patient n'est pas admissible à l'opération (près de 50 % des patients³) ou s'il la refuse, le médecin prescrit l'un ou l'autre des médicaments des diverses classes de médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, mais pas indiqués en monothérapie dans le traitement de l'HPTEC, à savoir les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et les prostanoïdes, y compris les prostacyclines et leurs analogues³.

Le riociguat est le premier médicament de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, qui produit une vasorelaxation indépendante de la vasodilatation endogène induite par l'oxyde nitreux⁷. Il est également le premier médicament d'usage autorisé au Canada dans le traitement de l'HPTEC. Sa dose initiale est de 1,0 mg par la voie orale trois fois par jour; elle augmente de 0,5 mg toutes les deux semaines, en fonction des mesures de la pression artérielle systolique, jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour. Santé Canada a donné son aval à la commercialisation du riociguat dans la prise en charge de l'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'OMS⁸. Le fabricant demande l'inscription de son médicament aux listes des médicaments assurés par les régimes d'assurance médicaments publics conformément à cette indication.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du riociguat dans le traitement de personnes atteintes d'HPTEC en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, inopérables ou aux prises avec de l'HPTEC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique porte sur les données probantes provenant d'un essai clinique de phase III (CHEST-1), à double insu et comparatif avec placebo auquel participent 262 patients atteints d'HPTEC en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, qui sont soit inopérables soit aux prises avec de l'hypertension pulmonaire résiduelle après l'opération. Ces patients sont randomisés dans un rapport de 2:1 dans les

groupes du riociguat (dose initiale de 1,0 mg trois fois par jour) et du placebo selon la même posologie. La période de traitement s'étend sur 16 semaines; durant les huit premières, la dose est adaptée individuellement en prévision de la dose finale de 2,5 mg trois fois par jour, sinon de la dose maximale tolérée; les huit dernières semaines constituent la phase d'entretien. L'essai CHEST-1 a pour principal critère d'évaluation de l'efficacité la variation de la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M) au terme des 16 semaines. La Federal Drug Administration (FDA) aux États-Unis a critiqué l'étude pour n'avoir prévu qu'un seul groupe d'intervention thérapeutique active et pour son protocole d'adaptation posologique rigide, considéré comme étant trop rapide et dangereux au vu du risque d'hypotension symptomatique. Comme il ne dure que 16 semaines, l'essai ne peut examiner que l'efficacité à brève échéance du médicament, et ce, du point de vue de paramètres substitutifs. Plus de 90 % des participants ne sont pas originaires de l'Amérique du Nord; le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) estime tout de même que les résultats sont applicables au Canada en raison de la grande proportion (plus de 40 %) de participants provenant de l'Europe de l'Ouest et de la similarité des modalités de la prise en charge de l'hypertension pulmonaire au Canada et en Europe de l'Ouest.

Efficacité

Dans l'essai CHEST-1, le riociguat amène une augmentation statistiquement significative de la distance franchie au TM6M au terme des 16 semaines, comparativement au placebo (différence moyenne compensée par les moindres carrés de 45,7 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,7 m à 66,6 m). Comme le test statistique révèle que l'estimation originale repose sur des données dont la distribution n'est pas normale, la FDA a calculé la différence médiane pour en arriver à 39 m (IC à 95 % de 25 m à 54 m). Il est généralement admis que l'écart minimal d'importance clinique au TM6M est de 33 m; par conséquent, il semble bien que la différence entre les groupes soit d'importance clinique, quel que soit le calcul. Des analyses de sous-groupes prévues au protocole viennent confirmer les résultats de l'analyse primaire du principal paramètre d'intérêt.

Dans son protocole, l'examen méthodique détermine que la survie et l'hospitalisation sont deux paramètres d'efficacité majeurs, mais l'essai clinique n'a pas la puissance suffisante pour les étudier, et les données à ce sujet ne sont analysées qu'en tant qu'éléments du critère composite secondaire qu'est l'aggravation clinique; en fin de compte, le nombre d'incidents est trop minime pour être en mesure de tirer une conclusion. Le passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre représente un critère d'efficacité secondaire dans l'essai CHEST-1. En vertu de ce critère, le traitement par le riociguat se traduit par une tendance à l'amélioration statistiquement significative (du début de l'étude à la fin de la période à double insu) selon une ou deux catégories d'éléments ($P = 0,0026$). Quoi qu'il en soit, la majorité des patients des deux groupes demeurent dans la même classe fonctionnelle au long de l'étude (riociguat : 62 %; placebo : 78 %). Le riociguat procure une amélioration du point de vue de marqueurs hémodynamiques, plus précisément de la résistance vasculaire pulmonaire (différence moyenne compensée par les moindres carrés de $-246,4$ dynes sec cm^{-5} ; IC à 95 % de $-303,3$ dynes sec cm^{-5} à $-189,5$ dynes sec cm^{-5}) et de la pression artérielle pulmonaire moyenne (différence moyenne compensée par les moindres carrés de $-5,0$ mm Hg; IC à 95 % de $-6,8$ mm Hg à $-3,2$ mm Hg).

Pour réduire le risque de conclure à une différence quelconque entre les interventions au terme de multiples comparaisons statistiques, alors qu'il n'y en a pas réellement (erreur de premier type), le fabricant a prévu une méthode d'analyse hiérarchique dégressive dans l'analyse des différences entre le riociguat et le placebo quant à l'effet thérapeutique en vertu de sept critères d'efficacité secondaires établis au préalable (résistance vasculaire pulmonaire, NT-proBNP, classe fonctionnelle de l'OMS, délai d'aggravation clinique, dyspnée selon l'échelle Borg, questionnaire européen de la qualité de vie à cinq

dimensions [EQ-5D] et questionnaire « Living with Pulmonary Hypertension » [LPH]). L'analyse séquentielle n'entre en jeu que lorsqu'une différence statistiquement significative penchant pour le riociguat est détectée d'abord dans l'analyse en fonction du critère d'efficacité principal (TM6M). Elle cesse lorsqu'elle ne constate pas de différence statistiquement significative entre les deux interventions (riociguat et placebo) quant au délai d'aggravation clinique. Au terme de l'analyse séquentielle, seuls les résultats ayant trait au TM6M, à la résistance vasculaire pulmonaire, à NT-proBNP et à la classe fonctionnelle de l'OMS sont statistiquement significatifs, alors que ce n'est pas le cas des résultats rapportés par les participants (dyspnée selon l'échelle Borg, questionnaires EQ-5D et LPS), même si une amélioration a été observée à propos de chacun d'eux.

Effets néfastes

La fréquence des incidents indésirables en général est légèrement plus élevée dans le groupe du riociguat (91,9 %) que dans le groupe du placebo (86,4 %). Les effets indésirables plus fréquents avec le riociguat qu'avec le placebo sont la céphalée (24,9 % contre 13,6 %) et les étourdissements (22,5 % contre 12,5 %); viennent ensuite 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 8,9 %), la diarrhée (9,8 % contre 4,5 %), les vomissements (9,8 % contre 3,4 %) et l'hypotension (9,2 % contre 3,4 %). Les incidents indésirables graves sont courants, dans une proportion de 19,7 % pour le riociguat et de 15,9 % pour le placebo, et ils se rangent dans les catégories des troubles cardiaques (riociguat : 5,8 %; placebo : 6,8 %) et des troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux (riociguat : 6,4 %; placebo : 2,3 %). Les taux d'abandons pour cause d'effets indésirables sont de 2,9 % dans le groupe du riociguat et de 2,3 % dans le groupe du placebo. Les décès sont étudiés en tant qu'éléments du critère composite de l'aggravation clinique; deux (1,2 %) surviennent dans le groupe du riociguat, alors que le groupe du placebo en compte trois (3,4 %).

Au terme de l'étude CHEST-1, les chercheurs ont invité les patients à participer à une étude de prolongation ouverte, l'essai CHEST-2. Les patients traités par le riociguat dans l'étude CHEST-1 poursuivent ce traitement dans l'étude CHEST-2 à la même dose qu'au dernier jour de la période de suivi de l'étude CHEST-1, alors que les patients du groupe du placebo de l'étude CHEST-1 commencent le traitement par le riociguat selon le protocole d'adaptation posologique de huit semaines prévu à l'étude CHEST-1. Au moment de la mise à jour des données sur l'innocuité en mars 2013, l'essai CHEST-2 comptait 237 participants (90,8 %) provenant pour 155 (89,6 %) de l'ancien groupe du riociguat et pour 82 (93,2 %) de l'ancien groupe du placebo. Les constatations au titre des incidents indésirables sont du même ordre que celles de l'essai CHEST-1, aucun autre constat ne ressort de cet ensemble limité de données observationnelles.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le riociguat (Adempas) est à l'étude dans le traitement de l'HPTEC inopérable 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. La dose du riociguat est individualisée et elle va de 0,5 mg à 2,5 mg trois fois par jour. Le fabricant propose son médicament au prix de 42,75 \$ le comprimé de 0,5 mg, de 1 mg, de 1,5 mg, de 2 mg ou de 2,5 mg; le cout journalier du traitement s'élève à 128,25 \$.

Sommaire de l'analyse économique

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 au cycle de 16 semaines 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. La comparaison entre le riociguat et le bosentan repose sur une comparaison de traitements indirecte reprenant les données des essais CHEST-1 et BENEFIT. Au cours du cycle Markov, l'état du patient peut demeurer inchangé (même classe fonctionnelle), le patient peut passer à la classe précédente si son état s'améliore ou à la classe suivante si son état se détériore, ou mourir. 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 des essais cliniques. 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.

Les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé proviennent de l'étude CHEST-1. Le coût du riociguat est celui indiqué par le fabricant, tandis que les coûts de Tracleer et du bosentan générique sont ceux qui figurent sur la liste des médicaments assurés du régime d'assurance médicaments du Québec. Les coûts d'instauration du traitement ont été établis après discussion avec des cliniciens experts. L'information sur l'utilisation des soins et des services de soutien (oxygénothérapie, warfarine, diurétique, par exemple) est tirée de la revue de dossiers européenne, et les coûts unitaires proviennent de sources canadiennes. De même, les taux d'utilisation des ressources sanitaires en cas d'HPTEC (hospitalisations, consultations de spécialistes, examens et épreuves diagnostiques) sont issus de la revue de dossiers européenne, tandis que les coûts unitaires sont déterminés selon des sources d'information canadiennes.

Résultats de l'analyse du fabricant

Selon le fabricant, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) associé au riociguat, par rapport au placebo, s'élève à 173 524 \$ pour le payeur public de services de santé. Le coût supplémentaire de la QALY associé au riociguat comparativement au bosentan générique est de 187 347 \$. Enfin, le riociguat domine Tracleer.

Interprétations et principales lacunes

- 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 coût-efficacité sera plus grand.
- La modélisation suppose que la mortalité augmente avec le passage d'une classe fonctionnelle à la suivante au fil de la détérioration de l'état (hypothèse raisonnable de l'avis du clinicien expert consulté), mais la mortalité est également influencée par la stratégie thérapeutique, quelle que soit la classe fonctionnelle (d'après la comparaison indirecte). Cette présupposition risque de déboucher sur la prise en compte en double de l'effet bénéfique du riociguat sur le plan de la mortalité.
- Le fabricant estime les taux de probabilité de transition d'un état de santé (classe fonctionnelle) à un autre des patients traités par le bosentan en s'inspirant de l'étude BENEFIT (groupe du bosentan seulement) selon une méthode de calage de modèle. À noter que 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). La véritable efficacité relative du riociguat et du bosentan est incertaine.

Résultats de l'analyse du PCEM de l'ACMTS

Riociguat contre placebo

- Lorsque l'horizon temporel est abrégé à cinq ans, les QALY gagnées grâce au riociguat par rapport au placebo diminuent de 0,887 à 0,275, et le coût de la QALY grimpe à 434 311 \$ par comparaison avec le placebo; cette constatation illustre que l'avantage que procure le riociguat dans la modélisation 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 rapport coût-utilité différentiel (RCUD) grimpe à 350 519 \$ la QALY par rapport au placebo.

Riociguat contre bosentan générique

- Lorsque l'horizon temporel est abrégé à cinq ans, les QALY gagnées grâce au riociguat par rapport au bosentan générique diminuent de 0,416 à 0,137, et le coût de la QALY grimpe à 492 361 \$.
- Le riociguat est dominé par le bosentan générique (plus coûteux et moins efficace) dans les analyses du PCEM qui ne tiennent compte que du risque de mortalité selon la classe fonctionnelle; à souligner que la véritable différence entre les deux médicaments sur le plan de la mortalité est inconnue.

Riociguat contre Tracleer

- Le riociguat domine Tracleer quel que soit l'horizon temporel.
- Le riociguat est moins coûteux et moins efficace que Tracleer quand seul le risque de mortalité selon la classe fonctionnelle est pris en compte.

Lorsque le PCEM, dans son analyse, élimine la double prise en compte de l'avantage sur le plan de la mortalité, le RCUD associé au riociguat par rapport au placebo augmente à 350 519 \$ la QALY, et le riociguat fait gagner moins de QALY que le bosentan (il est dominé par le bosentan générique, et il est moins coûteux mais moins efficace que Tracleer). Le RCUD est teinté d'une grande incertitude en raison de l'absence d'essais cliniques comparant le riociguat et le bosentan, de la méthode de modélisation de l'efficacité relative et de l'absence de données sur les résultats à long terme. Plusieurs scénarios débouchent sur des RCUD plus élevés que celui auquel en arrive le fabricant dans son scénario de référence.

Si l'on examine le coût du riociguat et celui du bosentan, le riociguat est comparable au bosentan lorsque les médecins prescrivent Tracleer à leurs patients, mais plus les ordonnances de la marque diminuent, plus l'écart de prix se creuse et le riociguat devient plus cher.

Conclusion

Dans un essai clinique comparatif, randomisé et rigoureux dans sa conception, le riociguat amène une augmentation de la distance franchie au TM6M (comparativement au placebo), principal critère d'évaluation de l'efficacité, par les patients atteints d'HPTEC en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS qui ne sont pas candidats à la chirurgie ou qui présentent de l'HP persistante ou résiduelle après l'opération. L'augmentation de la distance franchie au TM6M s'accompagne d'une amélioration du point de vue de paramètres hémodynamiques et de la classe fonctionnelle de l'OMS. Bien que le PCEM, dans le protocole de son examen méthodique, détermine que la survie et l'hospitalisation sont deux paramètres d'efficacité majeurs, ceux-ci ne sont étudiés qu'en tant qu'éléments du critère composite secondaire qu'est l'aggravation clinique; l'essai n'a donc pas la puissance suffisante pour détecter des différences statistiquement significatives entre les traitements. La céphalée, les étourdissements, la dyspepsie, la

rhinopharyngite, la diarrhée, les vomissements et l'hypotension sont des effets indésirables plus fréquents avec le riociguat qu'avec le placebo. Les incidents indésirables graves sont fréquents dans les deux groupes et il s'agit le plus souvent de troubles cardiaques ou respiratoires, thoraciques ou médiastinaux. Les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares et du même ordre dans les deux groupes. Cinq décès sont survenus durant l'essai clinique : deux dans le groupe du riociguat et trois dans le groupe du placebo. Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée dans la période de prolongation ouverte (CHEST-2). La question de savoir comment se comporte le riociguat par rapport à d'autres médicaments utilisés dans la prise en charge de l'HPTEC demeure entière, car les données issues de la comparaison indirecte présentée par le fabricant sont limitées et la comparaison de la tolérabilité ne peut s'établir vraiment du fait que l'analyse fait abstraction d'aspects pertinents de l'innocuité du médicament, notamment de l'hypotension.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Critère d'évaluation	CHEST-1	
	Riociguat N = 173	Placébo N = 88
Écart entre le début de l'étude et la semaine 16 (mètres)		
Variation moyenne compensée par les moindres carrés ^a	42,8	-2,9
Différence moyenne (IC à 95 %)	45,7 (24,7 à 66,6)	
Valeur <i>P</i> ^b	< 0,0001	
Calcul de la FDA ^g		
Différence médiane (IC à 95 %)	39 (25 à 54)	
Aggravation clinique		
Nombre de patients présentant une aggravation clinique, n (%) :	4 (2,3)	5 (5,7)
Hospitalisation pour cause d'HP, n (%)	0	1 (1,1)
Nouveau traitement de l'HP, n (%)	2 (1,2)	1 (1,1)
Diminution de la distance franchie au TM6M, n (%)	1 (0,6)	2 (2,3)
Passage à la classe fonctionnelle suivante, n (%)	0	1 (1,1)
Décès, n (%)	2 (1,2)	3 (3,4)
Valeur <i>P</i> ^b	0,1724	
Valeur <i>P</i> (Mantel-Haenszel ^f)	0,2180	
Classe fonctionnelle de l'OMS		
Variation du début de l'étude à la dernière consultation (nombre de classes)		
-2	4 (2,3)	0
-1	53 (30,6)	13 (14,9)
0	107 (61,8)	68 (78,2)
1	7 (4,0)	3 (3,4)
2	1 (0,6)	3 (3,4)
3	1 (0,6)	0
Valeur <i>P</i> (test de Wilcoxon stratifié)	0,0026	
QVLS^d		
Score total au questionnaire LPH		
N (%)	170 (98,3)	86 (97,7)
Variation moyenne compensée par les moindres carrés ^a	-8,2	-2,5
Différence moyenne (IC à 95 %)	-5,8 (-10,5 à -1,1)	
Valeur <i>P</i> ^b	0,1220	
Score d'utilité au questionnaire EQ-5D		
N (%)	172 (99,4)	87 (98,9)
Variation moyenne compensée par les moindres carrés ^a	0,08	-0,06
Différence moyenne (IC à 95 %)	0,1 (0,1 à 0,2)	
Valeur <i>P</i> ^b	< 0,0001	

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR ADEMPAS

Critère d'évaluation	CHEST-1	
	Riociguat N = 173	Placébo N = 88
Incidents indésirables		
n (%)	159 (91,9)	76 (86,4)
Incidents indésirables graves		
n (%)	34 (19,7)	14 (15,9)
Abandons pour cause d'effets indésirables		
n (%)	5 (2,9)	2 (2,3)
Effets néfastes notables		
Œdème périphérique	27 (15,6)	18 (20,5)
Hypotension et syncope :	24 (13,9)	7 (8,0)
Baisse de la pression artérielle	3 (1,7)	1 (1,1)
Présyncope	2 (1,2)	0
Syncope	4 (2,3)	3 (3,4)
Hypotension	16 (9,2)	3 (3,4)
Hypotension orthostatique	1 (0,6)	0
Épisodes de saignement ^e	23 (13,3)	10 (11,4)
Anémie	6 (3,5)	1 (1,1)
Gastrite	6 (3,5)	0
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,6)	0

EQ-5D = questionnaire européen sur la qualité de vie à cinq dimensions; HP = hypertension pulmonaire; IC = intervalle de confiance; LPH = questionnaire « Living with Pulmonary Hypertension »; QVLS = qualité de vie liée à la santé.

^aAjustement en fonction de la valeur initiale, du groupe d'intervention et de la région.

^bTest de Wilcoxon, stratifié par région et exécuté si le test de normalité était statistiquement significatif.

^cTest de conformité des écarts d'incidence stratifiés selon la région.

^dVariation du score dans la période allant du début de l'étude à la semaine 16.

^eLe saignement englobe l'hémorragie mais pas les anomalies aux analyses de laboratoire.

Analyse selon l'intention de traiter et analyse de l'innocuité.

Source: Rapport de l'étude clinique CHEST-1⁷