

## **ADEMPAS<sup>MC</sup> – Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique**

**AVRIL 2014**

**Marque de commerce :** Adempas

**Dénomination commune :** Riociguat

**Fabricant :** Bayer

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg

### **Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception**

---

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le riociguat est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs). L'usage de ce produit augmente la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPC), ce qui mène à une vasodilatation et à une diminution du remodelage vasculaire associé à l'hypertension pulmonaire. Il est indiqué « pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable (HPTEC, groupe 4 de l'OMS) ou de l'HPTEC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical, chez les adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS ».

L'HPTEC se caractérise par la présence d'une obstruction thromboembolique qui restreint la circulation sanguine et augmente la pression dans les artères pulmonaires. Il s'agit d'une maladie rare qui affecte des patients qui peuvent être jeunes (50 % des cas sont observés entre 18 ans et 45 ans) et qui mène potentiellement à des complications sévères (insuffisance cardiaque droite) et au décès, si elle n'est pas prise en charge. L'endartériectomie pulmonaire, c'est-à-dire une chirurgie où on retire l'obstruction ainsi que des tissus fibreux associés, constitue la seule option thérapeutique potentiellement curative. Cependant, certains patients atteints d'HPTEC ne sont pas considérés admissibles à cette procédure et d'autres présentent une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après la chirurgie. Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est homologué par Santé Canada pour la prise en charge de ces patients. Conséquemment, des médicaments indiqués pour l'hypertension artérielle pulmonaire, principalement le bosentan (Tracleer<sup>MC</sup> et versions génériques) et le sildénafil (Revatio<sup>MC</sup> et versions génériques), sont utilisés dans la pratique clinique.

Il s'agit de la première évaluation d'Adempas<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III CHEST-1 (Ghofrani 2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu évalue l'efficacité et l'innocuité du riociguat comparativement à celles du placebo chez 261 patients atteints d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente à la suite

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'une endartériectomie pulmonaire. Afin d'être admissibles à l'étude, les participants devaient répondre à certains critères hémodynamiques et être capables de marcher une distance de 150 m à 450 m au test de marche de 6 minutes (TM6M). L'inadmissibilité d'un patient à l'endartériectomie devait être évaluée par un chirurgien ayant une bonne expérience dans ce type de procédure. Un comité central d'arbitrage était impliqué dans cette évaluation pour une majorité des cas (51 %). Le riociguat était amorcé à une dose de 1 mg administrée trois fois par jour. Un ajustement de dose selon la tension artérielle systolique était effectué toutes les deux semaines durant les huit premières semaines de l'étude. Par la suite, le traitement était administré durant huit semaines supplémentaires à la dose maximale tolérée. Le paramètre d'évaluation principal était la variation de la distance au TM6M entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement. Une analyse statistique hiérarchique était appliquée pour les paramètres d'évaluation secondaires. L'analyse était effectuée selon l'intention de traiter. Une analyse *per protocole* et d'autres analyses selon différentes méthodes d'imputation des données manquantes ont été également menées en guise d'analyse de sensibilité. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CHEST-1 (Ghofrani 2013)

Paramètres d'évaluation <sup>a</sup>	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 88)	Différence (IC 95 %) <sup>b</sup> Valeur p
Variation de la distance au test de marche de 6 minutes (mètre)	+39	-6	+46 (25 à 67) p < 0,001
Variation de la résistance vasculaire pulmonaire (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )	-226	+23	-246 (-303 à -190) p < 0,001
Variation des NT-proBNP <sup>c</sup> (pg/ml)	-291	+76	-444 (-843 à -45) p < 0,001
Proportion de patients présentant une variation de la classe fonctionnelle de l'OMS <sup>d</sup>	Amélioration : 33 % Maintien : 62 % Détérioration : 5 %	Amélioration : 15 % Maintien : 78 % Détérioration : 7 %	p = 0,003
Proportion de patients présentant un événement lié à une détérioration clinique	2 %	6 %	p = 0,17

a Résultats obtenus après 16 semaines de traitement

b Différence des moyennes des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %

c *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

d Organisation mondiale de la santé

Les résultats indiquent que l'usage du riociguat entraîne une amélioration de la capacité à l'exercice, ce qui se traduit par une augmentation de la distance parcourue au TM6M comparativement à la prise du placebo. L'ampleur de cette différence est considérée comme cliniquement significative et, selon les experts consultés, elle est semblable à ce qui a déjà été reconnu avec d'autres traitements dans d'autres pathologies, notamment en hypertension artérielle pulmonaire. Les analyses de sensibilité effectuées démontrent également un effet significatif pour le riociguat. En outre, les résultats des analyses de sous-groupes permettent de constater que le gain de distance se maintient en fonction de nombreuses caractéristiques des patients à l'étude. L'effet du traitement semble toutefois légèrement plus marqué chez les patients inopérables comparativement à ceux qui présentent une maladie persistante ou récurrente après la chirurgie. Une proportion plus faible de patients présentant ce dernier type d'atteinte (28 % contre 72 %) pourrait expliquer ce résultat. De plus, des résultats en faveur du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

riociguat pour certains paramètres d'évaluation secondaires, tels qu'une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire, une diminution de la concentration du *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) et une amélioration de la classe fonctionnelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont observés. Toutefois, malgré une tendance toujours en faveur du riociguat, la différence dans la fréquence d'événements liés à une détérioration clinique n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. Ce résultat s'explique potentiellement par la courte durée du suivi.

Des analyses exploratoires montrent que le riociguat est associé à une amélioration de la qualité de vie qui est mesurée par l'échelle de dyspnée de Borg ainsi que par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D). Cependant, l'amélioration obtenue à l'échelle *Living with Pulmonary Hypertension* n'était pas statistiquement significative. De l'avis des experts, à la lumière de ces résultats, l'usage du riociguat semble être associé à une légère amélioration de la qualité de vie.

En ce qui concerne l'innocuité, le riociguat semble bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents avec cet agent sont attendus compte tenu de son mécanisme d'action. Il s'agit de céphalées (25 % contre 14 %), d'étourdissements (23 % contre 12 %) et d'hypotension (9 % contre 3 %). Les ajustements de dose initiaux et lors de la prise en charge des effets indésirables permettent d'en réduire la gravité et la fréquence.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Sa validité interne est jugée adéquate. Elle présente cependant certaines limites méthodologiques, soit :

- De l'avis des experts, la symptomatologie des patients traités en clinique correspond habituellement à celle associée à la classe fonctionnelle III de l'OMS. Malgré que la majorité des patients à l'étude était en classe fonctionnelle III (64 %), une proportion considérable était en classe II (31 %). Étant donné que les critères d'inclusion comprenaient une contrainte de distance maximale au TM6M, les patients en classe II étaient probablement plus gravement atteints que ceux de la classe II en général, ce qui entache la validité externe de l'étude chez les patients de cette classe fonctionnelle. Hormis cet élément la validité externe est jugée adéquate.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la distance au TM6M, est jugé acceptable. Cependant, un paramètre composite tenant compte d'événements de morbidité et de mortalité aurait été plus souhaitable.
- La durée de l'étude (16 semaines) est jugée courte considérant le caractère chronique du traitement. Cependant, elle se compare à celle de la plupart des autres essais cliniques réalisés dans cette indication et dans d'autres types d'hypertension pulmonaire.

### **Comparaison entre le riociguat et le bosentan**

Malgré l'absence d'indication de Santé Canada pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou d'une atteinte persistante ou récurrente après une chirurgie, le bosentan constitue un comparateur actif approprié compte tenu de son utilisation actuelle. Aucune étude clinique ne compare directement le riociguat avec le bosentan. Afin de palier cette absence de données probantes, le fabricant a fourni une comparaison indirecte non publiée qui se base sur les résultats de l'étude CHEST-1 pour le riociguat et de l'étude BENEFIT (Jaïs 2008) pour le bosentan. En complément de cette analyse, l'INESSS a également effectué la mise en parallèle des résultats de ces deux études.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

Bien que conscients des limites inhérentes à la comparaison indirecte d'études, les experts consultés sont d'avis que les résultats d'efficacité obtenus avec le riociguat semblent d'une ampleur légèrement supérieure à ceux obtenus avec le bosentan, particulièrement en ce qui a trait à la distance au TM6M. En ce qui concerne l'innocuité, l'hypotension apparaît plus fréquente avec l'emploi du riociguat alors que l'usage du bosentan semble plutôt associé à des dysfonctions hépatiques.

Il convient de noter que, selon son utilisation clinique dans l'indication visée, le sildénafil constitue un autre comparateur pertinent à considérer. Celui-ci a également été inclus dans la comparaison indirecte du fabricant. Cependant, la seule étude à répartition aléatoire qui documente l'efficacité du sildénafil pour le traitement de cette condition ne comporte que 19 patients (Suntharalingam 2008). Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité comparative des deux agents.

**En conclusion**, le riociguat entraîne une augmentation de la capacité à l'exercice jugée cliniquement significative, telle que mesurée par la distance au TM6M. De plus, l'usage de cet agent est associé à des résultats favorables sur d'autres paramètres d'évaluation intermédiaires comme la résistance vasculaire pulmonaire, la concentration du NT-proBNP, la classe fonctionnelle de l'OMS ainsi que certains paramètres hémodynamiques. Les résultats exploratoires de qualité de vie indiquent que celle-ci semble s'améliorer légèrement avec l'usage du riociguat. Le produit semble bien toléré, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont attendus compte tenu du mécanisme d'action et les ajustements de dose permettent d'en réduire la gravité et la fréquence. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du riociguat pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après le traitement chirurgical, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le coût de traitement mensuel avec le riociguat est de 3 848 \$. Ce coût est semblable à celui de Tracleer<sup>MC</sup> (3 851 \$) qui est utilisé en clinique. Par contre, il est plus élevé que celui des versions génériques du bosentan, qui est de 1 348 \$. De plus, son coût est plus élevé que celui du sildénafil (520 \$) et du tadalafil (730 \$), qui sont également utilisés pour le traitement de l'HPTEC.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse coût-conséquences et une analyse coût-utilité comparant le riociguat aux meilleurs soins de soutien ainsi qu'au bosentan chez une population atteinte d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une chirurgie. L'analyse coût-utilité n'a pas été retenue par l'INESSS notamment pour les raisons suivantes :

- En l'absence de données sur l'évolution naturelle de l'HPTEC, les résultats à 16 semaines de CHEST-1 des sujets prenant le placebo ont été extrapolés sur un horizon à vie, ce qui amène une grande incertitude.
- L'efficacité relative entre le riociguat et le bosentan n'est pas appuyée par des données probantes. Elle est générée par le modèle à partir des changements de classes fonctionnelles de l'OMS.
- Les constats de cette analyse reposent sur les extrapolations des données de l'étude CHEST-1 et d'une étude de prolongation ouverte effectuée à la suite de celle-ci

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

(CHEST-2, non publiée) pour le riociguat et sur une hypothèse d'efficacité constante dans le temps avec le bosentan (BENEFIT).

- Une réduction de la mortalité avec le riociguat comparativement au bosentan est considérée alors qu'aucune étude clinique ne montre que le riociguat diminue le risque de mortalité.

L'analyse coût-conséquences retenue par l'INESSS présente les caractéristiques qui suivent :

- un horizon temporel de 16 semaines;
- des données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent des études CHEST-1 et BENEFIT;
- une perspective du ministère de la santé, dans laquelle sont retenus les coûts médicaux directs tels que ceux associés aux médicaments, aux visites chez le médecin, aux tests de laboratoire et aux effets indésirables. Une perspective sociétale considère, en plus des coûts directs, ceux associés aux pertes de productivité des patients et des aidants naturels ainsi que ceux liés à l'absentéisme occasionné par les visites médicales.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Analyse coût-conséquences comparant le riociguat au bosentan et aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente à la suite d'une chirurgie**

	Riociguat		Bosentan	
<b>Résultats cliniques (par rapport au placebo)<sup>a</sup></b>	<b>INESSS</b>			
Test de marche de 6 minutes en mètres (valeur p)	+46 (p < 0,0001)		+2 (p = 0,5449)	
Résistance vasculaire pulmonaire en dyn.sec.cm <sup>-5</sup> (valeur p)	-246 (p < 0,0001)		-176 (p < 0,0001)	
Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS	p = 0,0026		n.s.	
Délai d'aggravation clinique	n.s.		n.s.	
Mortalité	n.s.		n.s.	
Effets indésirables	Hypotension, céphalées et étourdissements		Dysfonctions hépatiques, œdème périphérique, céphalées et palpitations	
<b>Coûts pour 16 semaines</b>	<b>Fabricant</b>	<b>INESSS</b>	<b>Fabricant</b>	<b>INESSS</b>
Médicaments	■ \$	14 364 \$	■ <sup>b</sup> ou ■ <sup>c</sup> \$	14 376 \$ <sup>b</sup> ou 5 031 \$ <sup>c</sup>
Amorce du traitement	■ \$	270 \$	■ \$	193 \$
Visites de suivi associées au médicament	■ \$	0 \$	■ \$	39 \$
Tests de suivi	■ \$	0 \$	■ \$	45 \$
Prise en charge des effets indésirables	■ \$	232 \$	■ \$	294 \$
Pertes de productivité et absentéisme pour le suivi médical	■ \$	9 670 \$	■ \$	9 670 \$
Frais de déplacements pour les visites médicales et les tests	■ \$	48 \$	■ \$	48 \$
<b>Coûts totaux - perspective du ministère de la santé</b>	■ \$ (c. ■ \$) <sup>d</sup>	<b>14 866 \$</b> (c. 310 \$) <sup>d</sup>	■ <sup>b</sup> ou ■ <sup>c</sup> \$ (c. ■ \$) <sup>d</sup>	<b>14 948 \$<sup>b</sup> ou 5 602 \$<sup>c</sup></b> (c. 450 \$) <sup>d</sup>
<b>Coûts totaux - perspective sociétale</b>	■ \$ (c. ■ \$) <sup>d</sup>	<b>24 584 \$</b> (c. 9 665 \$) <sup>d</sup>	■ <sup>b</sup> ou ■ <sup>c</sup> \$ (c. ■ \$) <sup>d</sup>	<b>24 666 \$<sup>b</sup> ou 15 321 \$<sup>c</sup></b> (c. 9 805 \$) <sup>d</sup>

a Selon les études CHEST-1 et BENEFIT dont les résultats sont mesurés à 16 semaines

b Résultats pour Tracleer<sup>MC</sup>

c Résultats pour la version générique du bosentan

d Résultats pour les meilleurs soins de soutien

n.s. Résultat non significatif

c. Contre

Selon l'INESSS, une analyse coût-conséquences est une méthodologie adéquate dans la situation actuelle. En effet, elle constitue une approche transparente dans un contexte où il s'avère difficile d'extrapoler les résultats à long terme du bosentan dont les données de prolongation sont non publiées et où des données sur l'évolution de la maladie sont manquantes. Toutefois, l'horizon temporel de 16 semaines pour une maladie chronique est court. De plus, le sildénafil aurait été un comparateur à retenir, mais n'a pu l'être en l'absence de bonnes données cliniques dans cette indication. Selon la mise en parallèle des résultats des deux études, le riociguat semble procurer un meilleur résultat sur la distance au TM6M que le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

bosentan et les meilleurs soins de soutien. En dépit de cela, cette analyse pharmacoéconomique ne permet pas de capter quels seraient les coûts évités en soins de santé et en perte de productivité lorsque le riociguat est administré comparativement à ses comparateurs. En effet, aucune donnée ne fait le lien entre ce paramètre intermédiaire et des paramètres cliniques tels que la mortalité et les hospitalisations.

L'analyse de coûts présentée par le fabricant est réaliste. Par contre, elle incorpore des coûts distincts en hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque droite et l'aggravation de l'hypertension pulmonaire pour le bosentan. Les proportions de ces effets indésirables ne sont pas nécessairement additives comme il est supposé dans cette analyse, ce qui pourrait surestimer les coûts. De plus, aucune donnée clinique ne montre que le riociguat diminue ces hospitalisations. Notons que les frais de déplacement pour les visites médicales et l'absentéisme associé aux tests de suivi avec le bosentan n'ont pas été inclus par le fabricant et ont été ajoutés dans l'analyse de l'INESSS.

**En somme**, le riociguat semble procurer des bénéfices sur la distance au TM6M par rapport aux meilleurs soins de soutien et au bosentan. De l'analyse de coûts, il ressort que :

- Son coût de traitement plus élevé n'est pas justifié par rapport à celui associé aux meilleurs soins de soutien, car aucune donnée ne démontre que le riociguat permet d'éviter des événements cliniques coûteux.
- Le coût d'usage à 16 semaines est semblable entre le riociguat et Tracleer<sup>MC</sup>, peu importe la perspective considérée. Par contre, celui associé à la version générique du bosentan est beaucoup moins élevé. Selon un expert consulté et les données de facturation de la RAMQ de décembre 2011 à janvier 2014, seul le médicament innovateur a été utilisé pour cette indication.
- La comparaison avec le sildénafil aurait été souhaitable, mais est irréalisable en raison de la faiblesse de la preuve pour ce produit dans l'indication visée.

Considérant l'ensemble de ces éléments, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur les critères économique et pharmacoéconomique.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé qu'environ ■■■, ■■■ et ■■■ personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments seraient admissibles à recevoir un traitement pour l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une chirurgie au cours des trois prochaines années. Le riociguat irait chercher des parts de marché principalement ■■■■

■■■■. Les parts de marché estimées pour le riociguat seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années. Une croissance annuelle du marché de ■■■ % est anticipée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Impact budgétaire net de l'inscription d'Adempas<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS <sup>a,b</sup>	RAMQ	97 020 \$	167 765 \$	220 451 \$	484 236 \$

- a Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien  
b Le riociguat coûterait environ 484 236 \$ au cours des trois prochaines années au budget de la RAMQ. Toutefois, comme le produit est déjà autorisé à des personnes assurées qui pourraient le recevoir par le biais de la mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire net triennal de son inscription serait inférieur au coût estimé.

Selon l'INESSS, l'analyse d'impact budgétaire du fabricant est adéquate. Toutefois, en consultant les données de facturation de la RAMQ pour la mesure du patient d'exception pour l'HTPEC, on constate que cinq autorisations pour le riociguat avaient déjà été émises. Cela est █ à ce qui est prévu lors de la première année d'inscription dans le scénario du fabricant. Ainsi, les parts de marché prévues sont sous-estimées. Elles pourraient atteindre au moins 38 % dès la première année d'inscription. Par la suite, l'INESSS suppose que les nouveaux patients seraient majoritairement traités avec le riociguat, qui est le seul à être homologué pour l'HTPEC. Les parts de marché du riociguat pour la deuxième année et la troisième année seraient de 50 % et 60 %, respectivement. L'ajout du riociguat à la *Liste de médicaments* entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 484 000 \$ pour le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années dont une partie aurait été remboursée par le biais de la mesure du patient d'exception.

### Besoin de santé

Les patients atteints d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une endartériectomie pulmonaire sont confrontés à un pronostic sombre, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est homologué par Santé Canada pour la prise en charge des patients présentant ces types d'atteintes. Conséquemment, des médicaments sont utilisés en clinique hors indication, et ce, par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, un besoin de santé non comblé existe pour les patients qui présentent cette atteinte.

### RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Comparativement au placebo, le riociguat entraîne une augmentation de la capacité à l'exercice jugée cliniquement significative, telle que mesurée par la distance au TM6M.
- Le produit est également associé à des résultats favorables quant à la résistance vasculaire pulmonaire, à la concentration du NT-proBNP, à la classe fonctionnelle de l'OMS ainsi qu'à certains paramètres hémodynamiques.
- Le produit semble bien toléré, les effets indésirables le plus souvent rapportés sont attendus compte tenu du mécanisme d'action et les ajustements de dose permettent d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Selon une comparaison indirecte, le riociguat semble procurer des bénéfices sur la distance au TM6M par rapport au bosentan qui est utilisé hors indication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le coût d'usage à 16 semaines du riociguat est semblable à celui de Tracleer<sup>MC</sup>. Il est beaucoup plus élevé que celui de la version générique du bosentan, qui n'est pas employée en pratique, et que celui des meilleurs soins de soutien. Ainsi, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur les critères économique et pharmacoéconomique.
- L'ajout du riociguat à la *Liste de médicaments* entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 484 000 \$ pour le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années dont une partie aurait été remboursée par le biais de la mesure du patient d'exception.
- Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est actuellement homologué par Santé Canada pour la prise en charge des patients présentant une HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une endartériectomie pulmonaire. Ainsi, un besoin de santé non comblé existe pour les patients qui présentent cette atteinte.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Adempas<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, qu'elle soit inopérable ou encore persistante ou récurrente après un traitement chirurgical.

Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres actuellement désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et coll.** Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319-29.
- **Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et coll.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2127-34.
- **Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et coll.** Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134(2):229-36.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).