

OPSUMIT^{MC} – Hypertension artérielle pulmonaire

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Opsumit

Dénomination commune : Macitentan

Fabricant : Actelion

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le macitentan est un antagoniste non sélectif des récepteurs de l'endothéline. Il réduit les effets vasoconstricteurs, hypertrophiques, profibrotiques et inflammatoires associés à cette dernière. Il est indiqué « pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe I de la classification de l'OMS) afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héréditaire, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale ». Quatre agents oraux sont inscrits à la section des médicaments d'exception, à certaines conditions, pour le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite. Il s'agit de l'ambrisentan (Volibris^{MC}), du bosentan (Tracleer^{MC} et versions génériques), du sildénafil (Revatio^{MC} et versions génériques) et du tadalafil (Adcirca^{MC}). Aucun agent n'est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Opsumit^{MC} sur les listes. Ce dernier a soumis une baisse de prix

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, qui reposait principalement sur l'étude SERAPHIN (Pulido 2013), l'INESSS avait conclu que l'usage du macitentan entraîne une diminution cliniquement significative de la morbidité liée à l'HTAP comparativement à l'emploi d'un placebo. Cependant, malgré une tendance en faveur du macitentan, celui-ci n'est pas associé à une réduction significative de la mortalité, ce qui aurait été souhaitable. L'absence de données dans lesquelles le macitentan est directement comparé à un autre agent actif utilisé pour le traitement de l'HTAP est déplorée. Cependant, en tenant compte de l'ensemble du dossier, les experts consultés sont d'avis que l'efficacité du macitentan semble au moins semblable à celle des autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Le produit semble bien toléré. Hormis l'anémie, les effets indésirables usuellement associés aux antagonistes de l'endothéline ne surviennent pas plus fréquemment avec le macitentan qu'avec le placebo. En conséquence, l'INESSS avait reconnu sa valeur thérapeutique pour le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite. Cependant, compte tenu de la faible puissance et de l'absence de

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).

résultat statistiquement significatif dans le sous-groupe de patients atteints d'HTAP liée à une cardiopathie congénitale, l'appréciation de la valeur thérapeutique aurait été hasardeuse pour cette population.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée à l'occasion de cette réévaluation. Ainsi, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique du macitentan est toujours favorable.

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

Le coût de traitement mensuel avec le macitentan est maintenant de ■■■ \$. Ce coût est inférieur à celui de la version novatrice du bosentan, soit Tracleer^{MC} (3 851 \$), le produit le plus utilisé en clinique. Il est également moins coûteux que l'ambrisentan (3 600 \$). Par contre, son coût est plus élevé que celui des versions génériques de bosentan (1 348 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a modifié le coût de traitement du macitentan de l'analyse de minimisation des coûts non publiée évaluée lors des précédents travaux. Sur un horizon temporel d'un an et selon une perspective sociétale ou du ministère de la santé, cette étude compare le macitentan à la version novatrice du bosentan chez des personnes atteintes d'HTAP dans le scénario de référence. De plus, le macitentan est comparé aux versions génériques du bosentan ainsi qu'à l'ambrisentan dans des analyses de sensibilité.

Selon l'INESSS, l'étude présentée correspond davantage à une analyse coût-conséquences, puisque des différences d'innocuité entre le macitentan et ses comparateurs sont considérées. En ce qui a trait à l'efficacité des différents traitements, le fabricant a supposé qu'elle était semblable. L'INESSS juge cette hypothèse réaliste.

<p>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).</p>

Analyse coût-conséquences comparant le macitentan aux autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Macitentan par rapport à	Fabricant		INESSS	
EFFICACITÉ				
Bosentan	██████████		Semblable	
Ambrisentan				
INNOCUITÉ				
Bosentan	██████████		Un peu moins d'hépatotoxicité Plus d'anémie	
Ambrisentan	██████████		Moins d'œdème périphérique Plus d'anémie	
COÛT TOTAL ANNUEL DIFFÉRENTIEL ^a				
Perspective	Ministère de la santé	Sociétale	Ministère de la santé	Sociétale
Version novatrice de bosentan (Tracleer ^{MC}) ^b	████ \$	████ \$	-4 329 \$	-4 329 \$
Versions génériques du bosentan ^b	████ \$	████ \$	26 124 \$	26 124 \$
Ambrisentan	████ \$	████ \$	-1 026 \$	-120 \$
	DIFFÉRENTIEL DU COÛT D'USAGE ^c DU MACITENTAN ET DU COÛT D'USAGE MOYEN PONDÉRÉ DES ARE ^d			
ARE	s.o.	s.o.	-1 627 \$	-1 290 \$

- a Les coûts excluent celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b La méthode du prix le plus bas s'applique à tous les médicaments d'une même dénomination commune, forme et teneur. Lorsque la mention « Ne pas substituer » est présente sur l'ordonnance, la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas. Selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013, cette situation est présente pour Tracleer^{MC}.
- c Ce coût, calculé sur une base annuelle, inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées.
- d Pondération des coûts totaux annuels par les parts de marché de chacun des produits considérés d'après les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013
- s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, les données présentées sont adéquates. Comme dans les travaux précédents, des éléments de l'analyse ont été modifiés afin de refléter davantage la pratique et les données cliniques. Ainsi, pour une efficacité semblable à ses comparateurs, le macitentan offre un profil d'innocuité différent.

À la suite de ces modifications, l'INESSS a calculé la différence entre le coût d'usage du macitentan, qui inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées, et le coût moyen pondéré d'usage des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Leurs parts de marché ont été obtenues à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013. Il en résulte que l'usage du macitentan, sur un horizon d'un an et selon une perspective sociétale, entraînerait des économies de 1 290 \$ par rapport au coût moyen pondéré d'usage des antagonistes des récepteurs de l'endothéline inscrits sur les listes. Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

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)

L'INESSS est préoccupé par la faible part de marché associée aux versions génériques du bosentan et l'utilisation fréquente de la mention « Ne pas substituer » sur les ordonnances de Tracleer^{MC}. Cette conduite prive le régime public de l'impact économique favorable associé à l'usage des versions génériques.

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que les parts de marché du macitentan seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription. Celles-ci proviendraient à ■■■ % du ■■■■ et à ■■■ % de ■■■■.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Opsumit^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-6 158 \$	-17 801 \$	-32 387 \$	-56 346 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-70 431 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			14 051 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

De l'avis de l'INESSS, les économies obtenues par le fabricant sont surestimées. En effet, peu de patients bien contrôlés avec le bosentan ou l'ambrisentan changeraient pour le macitentan. Ainsi, les parts de marché du macitentan pourraient être moindres et atteindre 10 %, 25 % et 40 % au cours des 3 prochaines années. Pour ce qui est de la provenance de ses parts de marché, l'INESSS a supposé qu'elles proviendraient à 53 % de Tracleer^{MC}, à 39 % de l'ambrisentan et à 8 % des versions génériques du bosentan. Cette répartition est basée sur des prévisions faites à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013. Des analyses de sensibilité, où les parts de marché des versions génériques du bosentan croissent dans le temps, ont également été effectuées.

Compte tenu des éléments précédents, l'inscription du macitentan pourrait engendrer des économies de l'ordre de 56 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années. Advenant que les versions génériques du bosentan prennent davantage de parts de marché au fil du temps, l'ajout du macitentan sur la *Liste de médicaments* pourrait entraîner des coûts supplémentaires triennaux pouvant atteindre 14 000 \$. Cela correspondrait à une plus grande proportion d'ordonnances des versions génériques de bosentan qui seraient substituées par des ordonnances de macitentan.

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).

RECOMMANDATION

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

- Chez une population principalement constituée de patients atteints d'HTAP idiopathique ou liée à une connectivite, l'usage du macitentan entraîne une diminution significative de la morbidité liée à l'HTAP comparativement au placebo. L'ampleur de l'effet est jugée cliniquement importante.
- Il semble bien toléré.
- Malgré l'absence de données comparatives entre le macitentan et les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les experts consultés concluent que l'efficacité du macitentan est au moins semblable à celle des autres produits de cette classe.
- Le coût d'usage annuel du macitentan, qui inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées, est inférieur au coût moyen pondéré d'usage de ses comparateurs.
- L'inscription du macitentan pourrait engendrer des économies de l'ordre de 56 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années. Advenant que les versions génériques du bosentan prennent davantage de parts de marché au fil du temps, l'ajout du macitentan sur la *Liste de médicaments* pourrait entraîner des coûts supplémentaires triennaux pouvant atteindre 14 000 \$.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Opsumit^{MC} sur les listes de médicaments. L'indication reconnue pour le paiement serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou associée à une connectivite, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal.

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et coll.** Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(9):809-18.

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

<p>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).</p>
