



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION

SÉLEXIPAG

(Upravi — Actelion Pharmaceuticals Canada inc.)

Indication : l'hypertension artérielle pulmonaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser le sélexipag dans le traitement au long cours de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique, de l'HAP héréditaire, de l'HAP liée à un trouble du tissu conjonctif et de l'HAP liée à une cardiopathie congénitale afin de freiner l'évolution de la maladie chez l'adulte de classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sous réserve du critère clinique et des conditions que voici :

Critère clinique :

- Maîtrise insuffisante de l'HAP par un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention.

Conditions :

- Le médicament est prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'HAP.
- Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR), GRIPHON (N = 1 156), démontre la supériorité statistiquement significative et d'importance clinique probable du sélexipag sur le placebo dans l'allongement du délai de premier incident de morbidité ou de mortalité chez des patients atteints d'HAP aux antécédents de traitement divers ou jamais traités encore pour l'HAP.
2. L'étude GRIPHON compare le sélexipag au placebo seulement. Donc, les avantages et les risques cliniques du sélexipag comparativement à ceux d'autres traitements médicamenteux de l'HAP sont inconnus.
3. Au prix courant de 64,1667 \$ le comprimé, le rapport cout/utilité différentiel du sélexipag en appoint au traitement courant comparativement au seul traitement courant s'élève à environ 485 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) chez l'adulte atteint d'HAP en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, selon la meilleure estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Par conséquent, le sélexipag, au prix indiqué, n'est pas considéré comme une option rentable.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

1. Le Comité note que le choix et les modalités de remboursement des traitements de première intention de l'HAP ne sont pas forcément les mêmes dans les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM. Dans son examen thérapeutique des médicaments employés dans la prise en charge de l'HAP, l'ACMTS recommande le sildénafil et le tadalafil dans la pharmacothérapie initiale de l'HAP chez le patient en classe fonctionnelle II ou III.
2. Au début de l'étude, 80 % des participants sont traités par un ou deux autres médicaments à une dose stable.
3. Bien que, dans l'étude GRIPHON, le médicament satisfasse le principal critère d'évaluation de l'efficacité, le bénéfice clinique global du sélexipag est incertain, car l'étude offre peu de preuves d'une amélioration sous l'angle de paramètres importants pour les patients comme la mortalité en général, la mortalité liée à l'HAP, les hospitalisations, le passage d'une classe fonctionnelle à une autre, la qualité de vie liée à la santé, les symptômes d'HAP, l'essoufflement ou la dyspnée, comparativement au placebo.
4. Le Comité a relevé plusieurs aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent grandement la portée. Selon l'analyse révisée du PCEM, une baisse de prix minimale de 42 % est nécessaire pour que le sélexipag en appoint au traitement courant soit rentable conformément au RCU de 50 000 \$ l'AVAQ, comparativement au traitement courant seul.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage du sélexipag dans le traitement au long cours de l'HAP idiopathique, de l'HAP héréditaire, l'HAP liée à un trouble du tissu conjonctif et de l'HAP liée à une cardiopathie congénitale pour freiner l'évolution de la maladie chez l'adulte en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS. Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline PGI₂. Il est offert en comprimés destinés à l'administration orale; la posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose initiale de 200 µg deux fois par jour, qui peut augmenter jusqu'à concurrence de 1 600 µg deux fois par jour.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur le sélexipag, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, l'Association d'hypertension pulmonaire du Canada et Sclérodémie Canada, ont transmis ensemble des observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. Ils ont collecté cette information par des entrevues et des sondages de patients et d'aidants, et au cours de leurs activités dans la communauté des patients et des intervenants dans ce domaine. Voici des aspects retenus par le CCEM :

- Les symptômes physiques de l'HAP, dont la respiration difficile, la fatigue, l'œdème périphérique, l'évanouissement et la douleur thoracique, peuvent être omniprésents, pénibles et, souvent, imprévisibles. La faible tolérance à l'effort peut compromettre l'exécution des activités de la vie quotidienne et la capacité de prendre soin des enfants.

- Les symptômes émotionnels et psychologiques de la maladie, comme la dépression, l'anxiété, le sentiment d'impuissance et le désespoir, sont fréquents.
- Les aidants sont d'une aide d'autant précieuse que le patient peut ne plus être en mesure de prendre soin de lui-même, et encore moins de ses enfants, ni d'occuper un emploi.
- Les traitements actuels utilisés seuls sont souvent inefficaces, en particulier dans les cas d'hypertension pulmonaire modérée ou grave, il faut donc combiner deux médicaments ou plus. Bon nombre de patients répondent insuffisamment aux traitements courants, il y a donc un besoin à combler en matière de traitements plus efficaces.
- L'accès aux traitements de l'HAP est difficile en raison de la répartition de l'offre de spécialistes dans ce domaine, du coût des fournitures nécessaires au traitement, du coût des traitements des incidents indésirables, de la nécessité de passer par le programme d'accès pour motifs humanitaires du fabricant, de l'obtention de l'autorisation du traitement et de la quote-part inabordable parce que le traitement est hors de prix.
- Pour les patients et les aidants, le sélexipag, qui s'administre par la voie orale, est avantageux par rapport aux traitements injectables; les patients (notamment les patients atteints de sclérodémie) sont disposés à tolérer des incidents indésirables graves pourvu que le sélexipag ralentisse l'évolution de la maladie ou améliore la qualité de vie.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, comparatif avec placebo, au déroulement dicté par les événements et au plan séquentiel par groupes, mené auprès de patients atteints d'HAP symptomatique (étude GRIPHON). Le PCEM n'a pas cerné d'essais cliniques comparant le médicament à un traitement de référence. Les 1 156 participants de l'étude GRIPHON, dont l'état correspond pour la plupart à la classe fonctionnelle II (46 %) ou III (53 %) de l'OMS, sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du sélexipag et du placebo, à une dose qui augmente jusqu'au maximum toléré (gamme de 200 à 1 600 µg deux fois par jour). Le sélexipag est employé seul ou en appoint à une monothérapie ou à une bithérapie de fond à dose stable (inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 [PDE5] ou antagoniste des récepteurs de l'endothéline [ARE]).

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- la survie;
- les hospitalisations;
- l'aggravation clinique (résultat composite désigné par le terme « morbidité/mortalité » dans l'étude GRIPHON);
- le passage d'une classe fonctionnelle à une autre;
- la qualité de vie;
- la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M);
- la variation des symptômes d'hypertension pulmonaire;
- les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'incidents indésirables.

Le principal résultat d'intérêt de l'étude GRIPHON est le délai de premier incident de morbidité ou de mortalité, confirmé par le comité chargé de cette tâche, survenant jusqu'à sept jours

après la dernière dose du médicament à l'étude. Les paramètres d'intérêt secondaire sont analysés conformément au plan d'analyse statistique hiérarchique.

Effacité

- L'occurrence de décès est plus élevée dans le groupe du sélexipag que dans le groupe du placebo selon certaines analyses de l'étude GRIPHON. L'analyse qui dénombre les décès jusqu'à la fin de l'étude révèle qu'ils sont en nombre presque égal dans chacun des groupes : sélexipag : 100 [17,4 %]; placebo : 105 [18,0 %]) et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,97 [intervalle de confiance (IC) à 99 % de 0,68 à 1,39]). D'après cette constatation, le sélexipag ne semble pas exercer d'effet sur la mortalité comparativement au placebo dans cet essai clinique.
- Le nombre annualisé d'hospitalisations toutes causes confondues est de ■ dans le groupe du sélexipag et de ■ dans le groupe du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au taux d'hospitalisation global ou au nombre de jours à l'hôpital après ajustement des taux selon la période cumulée à l'étude à l'échelon des groupes.
- En tout et pour tout, 140 patients (24,4 %) traités par le sélexipag et 212 patients (36,4 %) du groupe placebo voient la maladie s'aggraver (morbidité ou mortalité; principal paramètre composite d'intérêt). Les résultats au sujet du principal paramètre d'intérêt sont fonction de l'hospitalisation pour cause d'HAP et de l'évolution de la maladie. Le RRI du principal résultat d'intérêt dans le groupe du sélexipag comparativement au groupe du placebo est de 0,61 (IC à 99 % de 0,46 à 0,81). Cela correspond à une réduction relative du risque de 39 % et à une réduction absolue du risque de 12 %.
- La semaine 26, l'état de 444 patients sur les 571 (77,8 %) du groupe du sélexipag et de 430 patients sur les 574 (74,9 %) du groupe du placebo ne s'est pas aggravé (selon la classe fonctionnelle de l'OMS) (rapport de cotes de 1,16; IC à 99 % de 0,81 à 1,66). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de l'aggravation de l'état selon la classe fonctionnelle de l'OMS, donc l'analyse statistique s'arrête là conformément au plan d'analyse hiérarchique établi.
- La distance franchie au TM6M est le premier des paramètres d'intérêt secondaire à être analysé selon la hiérarchie analytique. L'augmentation de cette distance due au sélexipag est statistiquement significative comparativement à celle due au placebo (différence médiane de variation de la distance de 12 m), mais cette différence est inférieure à l'écart minimal d'importance clinique estimatif de 33 m.
- L'étude GRIPHON évalue les changements symptomatiques, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie d'un sous-groupe de patients à l'aide du questionnaire Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Elle n'analyse que la variation des scores des échelles de symptômes et de l'essoufflement. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sélexipag et le placebo sur ces plans.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sélexipag et le placebo quant à la dyspnée mesurée à l'aide de l'indice de dyspnée Borg.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'ensemble, ■ du groupe du sélexipag et ■ du groupe du placebo abandonnent le traitement prévu à l'étude pour cause d'effets

indésirables. Les incidents indésirables menant le plus fréquemment à l'abandon de traitement dans le groupe du sélexipag (incidents pour lesquels la différence entre les groupes du sélexipag et du placebo est $> 1\%$) sont la céphalée (3 %), la diarrhée (2 %) et la nausée (2 %). Huit patients du groupe du sélexipag présentent une hyperthyroïdie, motif d'abandon de traitement pour un patient.

- En général, le taux d'incidents indésirables graves est semblable dans les groupes du sélexipag (44 %) et du placebo (47 %). Aucun incident indésirable grave ne survient plus fréquemment (c.-à-d. à une fréquence plus élevée $> 1\%$) dans le groupe du sélexipag que dans le groupe du placebo.
- Les incidents indésirables liés à l'utilisation d'une prostacycline les plus fréquents durant les périodes d'adaptation posologique et d'entretien sont la céphalée, la diarrhée, la nausée, la douleur à la mâchoire, la myalgie, la douleur aux extrémités, les vomissements et les bouffées vasomotrices. Les incidents indésirables liés à l'utilisation d'une prostacycline sont plus fréquents durant la phase d'adaptation posologique que durant l'autre phase.
- Dans leurs observations, les patients rapportent avoir subi des incidents indésirables lors d'autres traitements médicamenteux de l'HAP, notamment la céphalée, des troubles digestifs, des troubles du sommeil, la nausée ou la douleur gastrique, la congestion nasale, les bouffées vasomotrices, l'évanouissement et les étourdissements. Ils se disent prêts à accepter des effets indésirables d'une prostacycline orale pourvu que celle-ci présente des avantages par rapport à l'administration parentérale. Pour cause d'absence de données, nous n'avons pas pu comparer, sous l'angle des taux d'incidents indésirables, le sélexipag à des prostacyclines en administration parentérale ou à d'autres médicaments en administration orale employés dans le traitement de l'HAP.

Cout et rentabilité

Au prix courant du marché, soit 64,1667 \$ le comprimé à toutes les teneurs, le cout annuel du traitement par le sélexipag revient à 46 842 \$.

L'analyse cout/utilité du fabricant adopte la perspective d'un payeur public canadien pour déterminer la rentabilité (rapport cout/efficacité) du sélexipag en appoint au traitement courant (un ARE, un inhibiteur de la PDE5, un ARE et un inhibiteur de la PDE5, pas de traitement) comparativement au traitement courant seul dans la prise en charge de l'HAP dans un horizon temporel de la vie entière (30 ans, l'âge moyen du patient au début de la modélisation va de 42 à 54 ans). Selon une méthode de modélisation de microsimulation, le modèle simule l'évolution de l'état de santé de patients en reprenant des données de l'essai clinique GRIPHON. Au début de la modélisation, les patients sont répartis dans huit sous-groupes en fonction de leur classe fonctionnelle (II ou III) et de leur traitement de fond. Le passage d'un état de santé à un autre en vertu des classes fonctionnelles est régi par les incidents de morbidité et de mortalité survenus dans l'essai clinique GRIPHON. L'analyse de référence du fabricant repose sur la simulation de 10 patients et en arrive au RCUD de 187 418 \$ l'AVAQ gagnée pour le sélexipag en appoint au traitement courant comparativement au traitement courant seul.

De l'avis du PCEM, la portée de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant est limitée principalement par les quatre aspects que voici :

- La grande incertitude quant à la possibilité de généraliser les données provenant de l'essai GRIPHON, reprises dans la modélisation, à l'utilisation du sélexipag dans la pratique clinique au Canada.
- Il aurait fallu prendre en considération les analyses qui comparent directement le sélexipag avec un ARE ou un inhibiteur de la PDE5, ou le riociguat.
- La simulation n'englobe que 10 patients, un échantillon trop petit pour penser que les résultats de la modélisation sont stables. Le PCEM précise que cette stabilité s'acquiert lorsque la simulation comprend 2 500 patients.
- La modélisation aboutit à un bénéfice du sélexipag sur la mortalité, un effet que ne démontre pas l'essai clinique GRIPHON.

L'analyse de référence du PCEM incorpore des caractéristiques initiales des patients et du traitement de fond révisées et les résultats sur la mortalité tirés de l'essai clinique, c'est-à-dire des résultats qui indiquent l'absence de bénéfice du sélexipag quant à la mortalité; elle applique un taux de cessation du traitement; elle prévoit la possibilité pour les patients de subir une transplantation cardiaque ou pulmonaire; elle comprend des valeurs révisées de désutilité associée aux modalités d'administration du médicament. La simulation de l'évolution de l'état de santé de 2 500 patients effectuée par le PCEM selon son scénario de référence débouche sur un RCUD de 485 000 \$ l'AVAQ pour le sélexipag en appoint au traitement courant comparativement à celui-ci seul. Une baisse de prix minimale de 42 % est nécessaire pour que le sélexipag en appoint au traitement courant soit rentable conformément au RCUD de 50 000 \$ l'AVAQ, comparativement au traitement courant seul. Le PCEM n'a pu évaluer comme il se doit des sous-groupes formés selon la classe fonctionnelle de l'OMS et le traitement de fond en raison de l'insuffisance des données sur ces sous-groupes et n'a pu entreprendre d'analyses comparant directement le sélexipag à un ARE ou un inhibiteur de la PDE5 ou le riociguat en raison de l'absence de données cliniques.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes canadiens de défense des intérêts de patients.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et s'il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments