

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Macitentan et tadalafil (Opsynvi)

Indication : Dans le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP; groupe 1 selon l'OMS) idiopathique, héréditaire, ou encore liée à un trouble du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale pour réduire la morbidité chez les patients de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS. Opsynvi devrait être utilisé chez les patients recevant un traitement concomitant à doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg x 2) en comprimés distincts.

Promoteur : Janssen

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Opsynvi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opsynvi dans le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP; groupe 1 selon l'OMS) idiopathique, héréditaire, ou encore liée à un trouble du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale pour réduire la morbidité chez les patients de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Opsynvi ne doit être remboursé que chez les patients recevant un traitement concomitant par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg en comprimés distincts.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opsynvi ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste de la prise en charge et du traitement de la HTAP et si son prix est négocié de façon qu'il soit rentable comparativement aux deux médicaments en comprimés distincts.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Trois essais cliniques menés auprès de volontaires en santé montrent qu'Opsynvi entraîne des concentrations sanguines de macitentan et de tadalafil semblables à l'administration des deux médicaments séparément.
- Au prix indiqué, Opsynvi entraîne des économies comparativement au traitement par le macitentan et le tadalafil administrés séparément, d'après les prix courants accessibles au public.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement d'Opsynvi devrait faire économiser aux régimes d'assurance médicaments publics 8 601 826 millions de dollars sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hypertension artérielle pulmonaire

La HTAP est une affection dans laquelle les petits vaisseaux sanguins des poumons deviennent étroits et épais. Il s'ensuit une élévation de la tension artérielle dans les poumons et du côté du cœur qui achemine le sang aux poumons. Les patients atteints peuvent présenter un essoufflement, des étourdissements, des douleurs thoraciques et d'autres symptômes. Dans certains cas, l'affection s'aggrave et menace le pronostic vital. Au Canada, on estime que la HTAP touche 29 personnes sur 100 000.

Besoins non comblés en contexte de HTAP

Il faut des traitements plus efficaces s'accompagnant de moins d'effets secondaires que les options actuelles.

Combien coûte Opsynvi?

On s'attend à ce que le traitement par Opsynvi coûte annuellement environ 48 202 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association macitentan-tadalafil dans le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP; groupe 1 selon l'OMS) idiopathique, héréditaire, ou encore liée à un trouble du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale pour réduire la morbidité chez les patients de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Trois études de bioéquivalence réalisées chez des volontaires en santé laissent croire que l'association médicamenteuse comprenant le macitentan et le tadalafil est bioéquivalente aux deux composantes administrées séparément. Un essai clinique randomisé (SERAPHIN; N = 742) démontre que le traitement par le macitentan à 10 mg réduit la morbidité et la mortalité (critère d'évaluation composite) comparativement au placebo chez les patients atteints de HTAP de classe fonctionnelle de II ou III selon l'OMS (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,55; intervalle de confiance [IC] à 97,5% de 0,39 à 0,76).

D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'association macitentan-tadalafil et les prix accessibles au public pour le macitentan et tadalafil individuellement, l'association est moins chère et considérée comme aussi efficace.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. L'association macitentan-tadalafil n'est utilisée que chez les patients recevant un traitement concomitant par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg en comprimés distincts.	L'association macitentan-tadalafil s'est avérée bioéquivalente à ses composantes administrées séparément. Cette condition concorde avec l'indication présentée à Santé Canada.
Prescription	
2. Le produit est prescrit par un spécialiste de la prise en charge et du traitement de la HTAP.	Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que la HTAP soit prise en charge de façon adéquate pour veiller à ce que l'association macitentan-tadalafil soit prescrite aux patients chez qui elle est appropriée.
Prix	
3. L'association macitentan-tadalafil entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments par rapport au traitement en comprimés distincts chez les patients atteints de HTAP recevant actuellement un traitement concomitant par le macitentan à 10 mg et le tadalafil à 40 mg par jour.	Au prix indiqué, l'association macitentan-tadalafil entraîne des économies comparativement au traitement par le macitentan et le tadalafil administrés individuellement. L'analyse s'appuie sur les prix courants accessibles au public et ne tient pas compte d'éventuels prix négociés confidentiels. Le prix de l'association macitentan-tadalafil devrait être négocié de façon à ce que les économies entrevues se concrétisent.

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition	Considérations et conseils
1	La durée du traitement par des doses stables de macitentan et de tadalafil en comprimés distincts avant le passage à l'association macitentan-tadalafil pourra être déterminée à l'échelle des provinces et territoires, en consultation avec des cliniciens experts.

Points de discussion

- Les deux composantes individuelles, soit le macitentan et le tadalafil, ont déjà séparément fait l'objet de recommandations de remboursement sous réserve de conditions.
- Il n'y a pas de données probantes appuyant l'efficacité clinique de l'association macitentan-tadalafil comparativement à ces composantes administrées séparément chez les patients atteints de HTAP.
- On présume que l'association macitentan-tadalafil permet de réduire le fardeau de la médication et d'améliorer l'adhésion thérapeutique; cependant, ces critères d'évaluation n'ont pas été évalués dans les études présentées.

Contexte

L'association macitentan-tadalafil est une association médicamenteuse à doses fixes contenant 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil. Elle est autorisée par Santé Canada dans le traitement à long terme de la HTAP (groupe 1 selon l'OMS) idiopathique, héréditaire, ou encore liée à un trouble du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale pour réduire la morbidité chez les patients de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS. La monographie stipule que l'association médicamenteuse doit être utilisée chez les patients qui sont actuellement traités concomitamment par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg × 2) sous forme de comprimés distincts. La posologie est d'un comprimé de l'association par jour.

Le tadalafil et le macitentan ont été examinés séparément par l'ACMTS en 2010 et en 2014, et tous deux ont fait l'objet d'une recommandation de remboursement sous réserve de conditions chez les patients atteints de HTAP correspondant au groupe 1 selon l'OMS, de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS. La condition du remboursement du tadalafil est semblable à celle pour le sildénafil, et le cout ne doit pas dépasser celui du sildénafil. En ce qui concerne le macitentan, le patient doit avoir une contreindication ou avoir connu une réponse insuffisante au sildénafil ou au tadalafil, et le prix doit être réduit de sorte que le

cout pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du bosentan. Les deux médicaments sont remboursés par certains des régimes d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen du résumé d'essais pivots présenté par le promoteur, qui porte sur trois études de bioéquivalence de phase I menées chez des volontaires en santé et un essai clinique randomisé de phase III justificatif mené chez des patients atteints de HTAP de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la HTAP;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de groupe de défense des intérêts des patients aux fins de cet examen.

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

L'ACMTS a consulté un clinicien expert spécialiste du diagnostic et de la prise en charge de la HTAP.

Selon cette personne, l'association macitentan-tadalafil sera principalement prescrite aux patients suivant déjà un traitement combiné par le tadalafil et le macitentan. Les patients passeraient à l'association pour des raisons de commodité, pour réduire le fardeau de la médication, sauf s'ils ne tolèrent pas bien les composantes individuelles. On pourrait envisager le passage à l'association macitentan-tadalafil chez des patients prenant d'autres traitements combinés par deux médicaments, comme les combinaisons suivantes : tadalafil et ambrisentan, sildénafil et ambrisentan, sildénafil et bosentan, sildénafil et macitentan, et tadalafil et bosentan. Cependant, il s'agirait là d'une proportion des patients beaucoup plus faible en raison de réserves entourant la déstabilisation clinique, la préférence des patients et le cout.

Bien que les données issues d'essais cliniques et l'expérience clinique indiquent que le macitentan entraîne moins d'effets secondaires entraînant l'abandon du traitement que l'ambrisentan ou le bosentan, ce médicament n'est pas prescrit aussi souvent que les autres

antagonistes des récepteurs de l'endothéline, en partie en raison de problèmes d'accès. Dans certaines provinces, le macitentan n'est pas remboursé ou ne l'est que depuis peu. La combinaison du tadalafil et de l'ambrisentan est actuellement la bithérapie la plus souvent prescrite d'après les résultats de l'essai AMBITION (sur l'amorce d'un traitement combiné chez les patients ayant un nouveau diagnostic).

Parmi les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5), le tadalafil à 40 mg par jour est actuellement prescrit plus souvent que le sildénafil, étant donné que les cliniciens le considèrent comme plus puissant que le sildénafil à 20 mg trois fois par jour et qu'il est plus pratique, comme il y a moins de comprimés à prendre.

L'amorce de l'association macitentan-tadalafil chez des patients qui viennent de recevoir leur diagnostic serait intéressante, mais on attend les données de l'étude A DUE sur l'association thérapeutique en traitement initial. Cependant, cette pratique sort du cadre de l'indication présentée à Santé Canada sur le passage du traitement combiné à l'association et de la demande de remboursement du promoteur. Pour le moment, en contexte de nouveau diagnostic, on prescrirait à la plupart des patients à qui la bithérapie initiale conviendrait l'ambrisentan et le tadalafil, étant donné que l'efficacité à long terme de cette combinaison précise est appuyée par les données de l'essai AMBITION.

Groupes de cliniciens

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de groupes de cliniciens aux fins de cet examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Ceux-ci portent sur la généralisabilité des données probantes aux patients vivant avec la HTAP et l'absence de comparateurs dans les études cliniques. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant l'association macitentan-tadalafil :

- Amorce du traitement
- Prescription

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 3 : Réponses aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse de l'ACMTS
Amorce du traitement	
L'indication présentée à Santé Canada semble contenir deux groupes : ceux qui recevraient la combinaison comme traitement initial et ceux qui passeraient du traitement combiné à l'association médicamenteuse. La demande de remboursement présentée par le promoteur porte sur le traitement par l'association macitentan-tadalafil seulement chez les patients qui recevaient déjà les deux médicaments (macitentan et tadalafil) séparément, et non sur le recours à l'association chez des patients qui ne recevaient pas les deux médicaments auparavant. Comment les cliniciens utiliseraient-ils l'association médicamenteuse en pratique?	Le promoteur a confirmé dans une communication que l'indication proposée à Santé Canada et la demande de remboursement portaient sur l'association médicamenteuse macitentan-tadalafil chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg × 2) en comprimés distincts. En outre, le clinicien expert indique que l'association à l'étude serait surtout prescrite aux patients suivant une bithérapie par le tadalafil et le macitentan, qui passeraient à l'association. Les renseignements économiques présentés par le promoteur ne tiennent pas compte des éventuels changements à l'indication ou des éventuelles politiques de passage obligatoire à l'association.
Prescription	
Les cliniciens prescriraient-ils l'association médicamenteuse aux enfants atteints de HTAP?	La HTAP est extrêmement rare chez l'enfant, et le recours à l'association à l'étude chez cette population se trouve hors de l'indication présentée à Santé Canada. Il y pourrait être approprié de demander une autorisation spéciale dans des circonstances exceptionnelles.

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire

Données probantes cliniques

Description de l'étude

L'examen clinique mené par l'ACMTS est fondé sur la synthèse des données probantes cliniques présentée par le promoteur aux fins de l'examen adapté de l'ACMTS, qui porte notamment sur des études de bioéquivalence et sur l'essai SERAPHIN. L'ACMTS s'est déjà penchée sur l'essai SERAPHIN dans le cadre de son examen du macitentan, qui s'est soldé en 2015 par une recommandation de remboursement sous réserve d'une condition clinique, soit une contraindication ou une réponse insuffisante au sildénafil ou au tadalafil. Ainsi, l'ACMTS a déjà statué sur l'utilisation combinée du macitentan et du tadalafil et formulé une recommandation à ce sujet. Les données sur le groupe recevant le macitentan à 3 mg n'ont pas été présentées pour cette demande d'examen, étant donné que cette dose ne concorde pas avec la posologie autorisée par Santé Canada.

L'essai SERAPHIN est une étude multinationale comptant cinq centres au Canada. En tout, 742 patients sont répartis aléatoirement (1:1:1) dans trois groupes recevant soit un placebo (250 patients), le macitentan à 3 mg (250 patients) ou le macitentan à 10 mg (242 patients); il s'agit de la population en intention de traiter. Les patients ont au moins 12 ans à leur inclusion à l'étude, on un diagnostic confirmé hémodynamiquement de HTAP symptomatique et font partie de la classe fonctionnelle II à IV selon l'OMS. Sont admissibles les cas de HTAP idiopathique, héréditaire, ou encore liée à une collagénose avec manifestations vasculaires, à une cardiopathie congénitale, à une infection par le VIH ou à des médicaments et toxines. Les patients doivent pouvoir parcourir au moins 50 m au test de marche de six minutes au

moment de la sélection et de la répartition aléatoire. Fait important, on autorise le traitement concomitant par des inhibiteurs de la PDE-5 oraux, des prostanoides oraux ou inhalés, des inhibiteurs calciques ou la L-arginine au début et tout au long de l'étude, pourvu que le patient reçoive une dose stable depuis au moins trois mois au moment de la répartition aléatoire et que le traitement se poursuive à dose stable. Les patients recevant des prostanoides par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée sont exclus. Au début de l'essai SERAPHIN, 61 % des patients reçoivent un inhibiteur de la PDE-5, et 5 %, un prostaïnoïde oral ou inhalé; le sildénafil est le traitement contre la HTAP le plus courant (58 %).

Le critère d'évaluation principal est un critère composé comprenant le temps écoulé avant le premier évènement morbide ou le décès, toutes causes confondues. Les évènements morbides sont l'auriculotomie, la greffe pulmonaire, l'amorce d'un traitement IV ou sous-cutané par un prostaïnoïde ou l'aggravation de la HTAP. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprennent l'évolution entre les valeurs de départ et le sixième mois au test de marche de six minutes, le pourcentage de patients dont la classe fonctionnelle selon l'OMS s'améliore entre le début de l'étude et le sixième mois, le temps écoulé avant le décès attribuable à la HTAP ou l'hospitalisation attribuable à la HTAP jusqu'à la fin du traitement, et le temps écoulé avant le décès, quelle qu'en soit la cause, jusqu'à la fin du traitement et jusqu'à la fin de l'étude.

Efficacité

En tout, 287 patients de la population entière de l'essai SERAPHIN connaissent un évènement correspondant au critère d'évaluation composite principal au cours d'un traitement d'une durée médiane de 115 semaines : 116 patients (46,4 %) du groupe placebo et 76 patients (31,4 %) du groupe macitentan à 10 mg. L'aggravation de la HTAP est l'évènement le plus fréquent (37,2 % dans le groupe placebo et 24,4% dans le groupe macitentan). Le RRI pour le temps écoulé avant le premier évènement morbide ou la mort est de 0,55 (IC à 97,5 % de 0,39 à 0,76; valeur P selon le test de Mantel-Haenszel < 0,001) à l'avantage du macitentan.

L'essai SERAPHIN porte sur une population mixte de patients recevant une monothérapie (macitentan ou placebo) ou une bithérapie (traitement de fond contre la HTAP avec macitentan ou placebo). Plus de 60 % des patients reçoivent une bithérapie, la plupart recevant le macitentan et le sildénafil; et un petit nombre (environ 4 %) recevant le macitentan et le tadalafil. Dans le sous-groupe de patients recevant un traitement de fond contre la HTAP, le RRI pour le critère d'évaluation composite principal, soit le temps écoulé avant le premier évènement morbide ou la mort, est de 0,62 (IC à 95 % de 0,43 à 0,89) à l'avantage du macitentan. L'évènement le plus fréquent est l'aggravation clinique.

Innocuité

La fréquence globale des évènements indésirables (EI) est semblable entre les groupes dans l'ensemble de la population de l'essai SERAPHIN (94,6 % dans le groupe du macitentan à 10 mg et 96,4 % dans le groupe du placebo). L'aggravation de la HTAP est l'EI le plus souvent déclaré (21,9% et 34,9%). Les EI graves (EIG) sont moins fréquents dans le groupe recevant le macitentan à 10 mg que dans le groupe recevant le placebo. Au cours de l'étude, 45 % des patients du groupe macitentan et 55 % de ceux du groupe placebo connaissent un EIG. L'aggravation de la HTAP, déclarée sous « hypertension artérielle pulmonaire » et l'insuffisance ventriculaire droite sont les EIG les plus fréquents, tous deux moins fréquents dans le groupe macitentan que dans le groupe placebo. Un autre EIG, l'anémie, est plus souvent déclaré dans le groupe macitentan (2,5 %) que dans le groupe placebo (0,4 %). Les abandons en raison d'un EI ont une fréquence semblable dans le groupe du macitentan à 10 mg (10,7%)

et dans le groupe placebo (12,4 %). Comme le laissent entendre le profil d'EI et le profil d'EIG, les EI entraînant le plus souvent l'abandon du traitement parmi les groupes sont la HTAP (1,7 % dans le groupe du macitentan et 4,0 % dans le groupe du placebo) et l'insuffisance ventriculaire droite (1,7 % et 2,4 %). On observe moins souvent dans le groupe macitentan que dans le groupe placebo des taux d'alanine transaminase ou d'aspartate transaminase dépassant le triple de la limite supérieure de la normale (3,4 % et 4,5 %). L'œdème est en gros aussi fréquent dans les deux groupes (macitentan : 21 %; placebo : 20 %). En ce qui concerne les résultats de laboratoire, plus de patients du groupe du macitentan que du groupe placebo ont un taux d'hémoglobine réduit (4,3 % et 0,4 %). Le rapport de l'essai SERAPHIN ne présente pas de résultats par sous-groupes pour les EI, les EIG ou les abandons en raison d'un EI. D'après les données soumises dans la demande d'examen sur l'association macitentan-tadalafil, les EI dans le sous-groupe de patients recevant une thérapie de fond et le macitentan seraient semblables à ceux attendus avec les composantes et concorderaient avec les EI observés chez la population globale de l'essai SERAPHIN. En tout, 93,5 % des patients du groupe recevant une thérapie de fond et le macitentan et 97,4 % de ceux recevant le placebo ont subi un EI. Les taux d'abandon en raison d'un EI sont semblables entre les patients du groupe macitentan et ceux du groupe placebo (9,1 % et 11,8 %).

Études de bioéquivalence

Le promoteur joint à sa demande d'examen les résultats de trois études de bioéquivalence. Les études comparent l'association médicamenteuse au traitement par 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil en comprimés distincts. Il s'agit d'essais de phase I suivant un plan d'étude croisé menés auprès de personnes en santé. L'objectif principal est de démontrer la bioéquivalence de l'association macitentan-tadalafil et d'une combinaison de macitentan et tadalafil en ce qui concerne la concentration plasmatique maximale (C_{max}), la surface sous la courbe (SSC) pour la courbe de la concentration en fonction du temps du moment temporel 0 au moment t (SSC_{0-t}) de la dernière mesure dépassant le minimum nécessaire pour quantifier et la SSC du moment temporel 0 à l'infini (SSC_{0-inf}). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du macitentan et du tadalafil administrés ensemble soit sous forme d'association (en un même comprimé) ou sous forme de combinaison (en comprimés séparés) et d'étudier d'autres paramètres pharmacocinétiques du macitentan et du tadalafil selon les deux modalités d'administration. La détermination de la bioéquivalence repose sur un IC à 90 % des rapports entre les moyennes géométriques (test/référence) pour la SSC_{0-inf} , la SSC_{0-t} et la C_{max} du macitentan et du tadalafil. Les résultats des études laissent entendre que l'association et le traitement combiné seraient bioéquivalents. Personne n'est décédé ou n'a signalé d'EIG. Les EI déclarés sont pour la plupart légers, et la proportion de personnes ayant connu au moins un EI est semblable pour l'association médicamenteuse et pour le traitement combiné, et ce, pour les deux groupes; cette proportion va de 70,0 % à 78,7 %.

Évaluation critique

Les données probantes appuyant l'indication et la demande de remboursement de l'association macitentan-tadalafil comprennent des données de bioéquivalence. L'essai SERAPHIN est présenté pour appuyer les données d'efficacité et d'innocuité, et non à titre d'étude principale. L'ACMTS s'est déjà penchée sur cet essai dans le cadre de l'examen en vue du remboursement du macitentan, qui s'est soldé en 2015 par une recommandation favorable, sous réserve de la condition clinique suivante : le patient doit avoir une contreindication ou avoir connu une réponse insuffisante au sildénafil ou au tadalafil. Ainsi, l'ACMTS a déjà statué sur l'utilisation combinée du macitentan et du tadalafil et formulé une recommandation à ce sujet.

Dans l'ensemble, le plan d'étude de l'essai SERAPHIN semble approprié pour ce qui est de la répartition aléatoire et de l'évaluation normalisée des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité. D'après les renseignements figurant dans le sommaire de données cliniques probantes du promoteur, l'essai est généralement bien équilibré sur le plan des caractéristiques démographiques et des caractéristiques de la maladie initiales. Les analyses principales pour les critères d'évaluation principal et secondaires suivent une approche en intention de traiter, dans laquelle tous les patients soumis à la répartition aléatoire sont pris en compte. Le rapport de l'étude clinique indique qu'aucune méthode d'imputation des données n'a été appliquée pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité comme il s'agit d'un critère de type temps écoulé avant l'évènement. Les valeurs manquantes pour les critères d'évaluation secondaires et exploratoires sont imputées à l'aide de l'approche du report en aval de la dernière observation. Les patients du groupe placebo sont plus nombreux que ceux du groupe macitentan à abandonner le traitement (59,4 % contre 44,2 %) et l'étude (22,0 % contre 16,9 %) prématurément, principalement en raison de décès (17,6 % contre 14,0 %) et de perte au suivi (2,8 % contre 0,8 %). Ces différences pourraient miner la validité des analyses secondaires reposant sur des imputations effectuées à l'aide de l'approche du report en aval de la dernière observation, étant donné que cette méthode présume que les données manquantes sont aléatoires, ce qui ne semble pas être le cas ici. On a effectué une correction de Bonferroni afin de veiller à ce que l'alpha global soit de 0,01 pour l'analyse du critère d'évaluation principal. De façon générale, le traitement de la multiplicité dans la comparaison des critères d'évaluation est présenté de façon raisonnable et est acceptable étant donné la procédure d'analyse hiérarchique employée pour les critères d'évaluation secondaires.

Le promoteur n'a pas fourni de données provenant d'une étude plus large, comme un essai clinique randomisé étudiant l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse elle-même, et l'entièreté de la demande d'examen repose sur l'extrapolation de données d'essais antérieurs et de données de bioéquivalence. Étant donné qu'environ 4 % seulement des patients reçoivent le tadalafil et le macitentan et que l'essai examiné ne prévoit pas le passage d'un traitement à un autre, les résultats ne s'appliquent pas directement au groupe de patients ciblé par la demande d'examen. Néanmoins, les analyses par sous-groupes, combinées aux données probantes issues de l'examen thérapeutique de l'ACMTS sur les médicaments contre la HTAP, appuient la notion que l'utilisation combinée du macitentan et du tadalafil améliore les résultats de santé pour les patients atteints de HTAP de classe fonctionnelle II ou III selon l'OMS. Les données de bioéquivalence laissent entendre que l'association médicamenteuse serait équivalente aux composantes individuelles administrées séparément.

Les RRI rapportés pour les critères d'évaluation reposant sur le temps écoulé avant un évènement sont interprétés comme étant une réduction du risque relatif, ce qui est erroné. Les RRI représentent le risque instantané au cours de l'étude, qui est inférieur chez le groupe d'intervention.

En tout, 158 centres participent à l'essai, et 492 patients admissibles sont répartis aléatoirement dans deux groupes (242 dans le groupe du macitentan à 10 mg et 250 dans celui du placebo). Étant donné le grand nombre de centres, advenant des différences dans la qualité des soins, il se peut que les résultats globaux ne soient pas équilibrés, comme la répartition aléatoire n'est pas stratifiée par centre. Cependant, la HTAP est une maladie rare, et si autant de pays et de centres participent à l'essai, c'est pour que celui-ci ait un échantillon assez grand pour mesurer un critère d'évaluation d'importance clinique.

La période d'observation totale est de 728 jours. Il est possible que cette période ne soit pas réaliste pour certaines des mesures étudiées, comme la greffe pulmonaire.

La proportion de patients ayant abandonné l'étude est élevée (44,2 % dans le groupe macitentan et 59,4 % dans le groupe placebo). Cependant, la plupart des abandons sont associés aux résultats de santé, de sorte qu'ils n'influenceraient pas le critère d'évaluation principal; en revanche, les évaluations secondaires reposant sur une analyse de scénario complète seront vraisemblablement influencées par ces abandons.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix soumis de 132,06 \$ le comprimé, l'association macitentan-tadalafil coûte annuellement 48 202 \$ par patient. À dose identique, le produit à l'étude entraînerait, comparativement aux deux médicaments pris en comprimés distincts, des économies annuelles allant de 7 388 \$ à 9 140 \$ par patient, selon le prix courant du tadalafil. Ces économies différentielles sont fondées sur les prix courants accessibles au public et peuvent ne pas refléter les prix réels payés par les régimes publics d'assurance médicaments canadiens.

La comparaison des coûts effectuée par le promoteur présume de la similitude clinique de l'association macitentan-tadalafil et des deux médicaments pris séparément. L'examen clinique mené par l'ACMTS soulève plusieurs limites dans les données probantes cliniques présentées, mais conclut que l'association médicamenteuse est semblable à ses composantes prises individuellement, d'après les renseignements de bioéquivalence. S'il s'avère que l'efficacité clinique de l'association macitentan-tadalafil est différente de celle du macitentan et du tadalafil pris séparément en contexte réel, le rapport cout/efficacité de l'association serait alors inconnu.

La demande d'examen du promoteur et les réanalyses de l'ACMTS portent sur la population visée par l'indication proposée à Santé Canada et par la demande de remboursement, qui ne comprend que les patients ayant déjà reçu le macitentan et le tadalafil séparément.

Impact budgétaire

L'ACMTS relève deux limites importantes dans l'analyse du promoteur. D'abord, la taille du marché estimée est incertaine, étant donné l'utilisation d'une approche fondée sur les demandes d'indemnisation. Ensuite, le prix courant du tadalafil varie d'une province ou d'un territoire à l'autre et l'analyse repose sur les prix courants accessibles au public.

L'ACMTS ne réalise pas d'analyse de scénario de référence, étant donné qu'elle n'est pas en mesure de pallier les problèmes concernant l'incertitude dans la taille du marché éventuel. Elle présente plutôt une série d'analyses de scénario visant à évaluer l'incidence de différentes hypothèses qui pourraient être altérées dans le modèle du promoteur. Le scénario de référence du promoteur laisse entrevoir des économies budgétaires de 8 601 826 \$ sur trois ans, économies qui diminuent 7 589 631 \$ si l'on utilise un prix inférieur pour le tadalafil. Les économies varient aussi en fonction de la proportion des demandes d'indemnisation visant le macitentan pour lesquelles on présume que le médicament est utilisé en combinaison avec le tadalafil, ce qui met en évidence l'incidence d'augmenter ou de diminuer la taille de la

population. Toutefois, les prix confidentiels payés par les provinces et les territoires pourraient réduire ou éliminer ces économies, selon les réductions en place.

La documentation présentée par le promoteur est centrée sur la demande de remboursement, et la population cible est constituée exclusivement des patients qui prennent déjà le macitentan et le tadalafil en comprimés distincts et passent à l'association médicamenteuse. On ignore l'impact budgétaire si le traitement était offert aux patients prenant d'autres combinaisons alliant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline à un inhibiteur de la PDE-5 ou n'ayant jamais reçu de bithérapie.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 27 octobre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.