



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 SEPTEMBRE 2020

riociguat
ADEMPAS 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation de la population cible
Etude post-inscription

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement de ADEMPAS (riociguat) chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable, une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

La population cible de ADEMPAS (riociguat) dans son indication dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique peut être estimée entre 1 705 et 1 960 patients.

| | |
|----------------------|---|
| Motif de l'examen | Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire Résultats d'étude post-inscription |
| Indication concernée | <p>« Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) ADEMPAS est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant</p> <ul style="list-style-type: none"> • une HTP-TEC inopérable, • une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1 du RCP). »¹ |

¹ L'autre indication de l'AMM (hypertension artérielle pulmonaire [HTAP]) n'est pas concernée par cet avis.

01 CONTEXTE

ADEMPAS (riociguat) est un médicament orphelin qui a obtenu l'AMM dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) le 27 mars 2014.

Lors de la demande d'inscription, la Commission a indiqué dans son avis du 23 juillet 2014² :

- le service médical rendu par ADEMPAS (riociguat) est modéré dans les indications de l'AMM ;
- deux niveaux d'ASMR selon l'indication considérée :
 - o ASMR mineure (de niveau IV) dans la prise en charge de l'HTP-TEC en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique.
 - o pas d'ASMR (de niveau V) dans la prise en charge de l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles.

Il est agréé aux collectivités uniquement dans son indication d'HTP-TEC et il est inscrit sur la liste des médicaments de rétrocession (JO du 14 janvier 2015).

La population cible avait été estimée par la Commission en tenant compte de la prévalence de l'HTP-TEC (données bibliographiques) et de la proportion de patients inopérables et opérables avec une maladie récurrente ou résiduelle (registre international). L'incidence avait été estimée sur avis d'expert.

Au total, la population cible d'ADEMPAS (riociguat) dans l'indication d'HTP-TEC avait été estimée à 1 133 patients.

Le présent avis ne concerne que l'indication dans l'HTP-TEC :

- Réévaluation de la population cible demandée par le laboratoire
- Analyse des résultats de l'étude post-inscription "RiAD" (*Retrospective Adempas Study*).

Le laboratoire sollicite une actualisation de la population sur la base de nouvelles données concernant :

- la prévalence de l'HTP-TEC en France : données issues d'une étude réalisée sur la base du PMSI
- la prévalence de l'HTP-TEC résiduelle/récurrente : données bibliographiques (cohorte anglaise).

De plus, lors de l'inscription de ADEMPAS (riociguat) sur la liste des médicaments de rétrocession le 14 janvier 2015, le CEPS a demandé au laboratoire « une étude permettant de collecter des données sur les patients traités par ADEMPAS ». En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription RiAD.

02 INDICATIONS

« Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

- une HTP-TEC inopérable,
- une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical,

dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence sur ADEMPAS. 23/07/2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13594_ADEMPAS_PIC_INS_avis2_CT13594.pdf

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivité. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTP-TEC ou de l'HTAP.

Phase d'adaptation posologique

La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour, si la pression artérielle systolique est ≥ 95 mm Hg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension. Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) (voir rubrique 5.1).

En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mm Hg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose sera maintenue ; si le patient présente des signes ou symptômes d'hypotension, la dose devra être réduite de 0,5 mg trois fois par jour.

Dose d'entretien

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique sera maintenue, sauf si des signes et symptômes d'hypotension apparaissent, auquel cas elle devra être diminuée.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour).

En cas d'oubli, le traitement sera poursuivi en prenant la dose suivante à l'heure habituelle.

En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée. »

Pour plus de précisions, cf. RCP.

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 23 juillet 2014 (inscription) |
| Indication | « Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant : <ul style="list-style-type: none">- Une HTP-TEC inopérable,- Une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. » |
| SMR (libellé) | Modéré dans l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II ou III chez les patients adultes, en monothérapie ou en association avec un |

| | |
|---|---|
| | <p>antagoniste des récepteurs de l'endothéline, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.</p> <p>Modéré dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.</p> |
| <p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> | <p>- Hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>L'efficacité d'ADEMPAS a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, du même ordre que les spécialités orales indiquées dans l'HTAP de classe fonctionnelle II à III. Il est notable qu'ADEMPAS ne peut être utilisé en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et que le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients fréquemment sous traitement anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptyisie grave récents.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS font partie des traitements spécifiques symptomatiques disponibles dans l'HTAP de classe II et dans l'HTAP de classe III en première intention, en monothérapie ou en association avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline uniquement.</p> <p>Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</p> <p>L'efficacité des spécialités ADEMPAS, indiquées dans l'HTP-TEC inopérable, ou persistante ou récurrente après chirurgie, a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Il est à noter qu'en termes de tolérance, le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients fréquemment sous traitement anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptyisie grave récents.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS ont une place dans le traitement symptomatique de l'HTP-TEC inopérable, ou persistante ou récurrente après chirurgie.</p> |
| <p>ASMR (libellé)</p> | <p>Hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>Les spécialités ADEMPAS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles.</p> <p>Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</p> <p>Les spécialités ADEMPAS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique.</p> |
| <p>Population cible</p> | <p><u>Dans l'hypertension artérielle pulmonaire</u>, la population cible d'ADEMPAS correspond aux patients ayant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III.</p> <p>En France en 2011, selon le registre national de l'hypertension pulmonaire, 3 193 patients sont déclarés et traités pour une HTAP. En considérant que 20 % des HTAP seraient de niveau II et 60 % de niveau III, le nombre de patients concernés serait de 2555. Selon l'avis de réévaluation des médicaments de l'HTAP de 2011, le nombre de patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de niveau II ou III serait de l'ordre de 3 000 patients.</p> <p>La population cible pour cette indication est estimée à 3 000 patients.</p> <p><u>Dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</u>, la population cible d'ADEMPAS correspond aux patients atteints d'HTP-TEC de classe fonctionnelle II ou III, inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie.</p> <p>La prévalence de l'HTP-TEC est estimée à 3 pour 100 000 habitants soit 1966 patients en France. Selon le registre international de l'hypertension pulmonaire, 36 % des patients atteints d'HTP-TEC seraient inopérables, soit 708 patients. Un taux de 16,7 % des patients auraient une HTP-TEC résiduelle, soit 214 patients.</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| | De plus, d'après avis d'expert, l'incidence de l'HTP-TEC serait de 300 à 400 nouveaux cas par an, soit entre 108 et 144 patients inopérables et entre 50 et 67 patients avec une HTP-TEC résiduelle. Ainsi la population cible est estimée à 1 133 patients pour cette indication. |
| Etude demandée | Etude permettant de collecter des données sur les patients traités par ADEMPAS |

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation de la population cible, le laboratoire a fourni :

- la publication d'une étude française rétrospective de cohorte non interventionnelle, fondée sur des données du PMSI, étude CTEPH-EPI³, dont l'objectif a été d'estimer la prévalence de l'HTP-TEC en France.
- la publication d'une étude de cohorte britannique⁴ dont l'objectif a été d'évaluer le devenir des patients en situation post-chirurgicale.

L'analyse des résultats de l'étude post-inscription, RiAD, s'est appuyée sur le rapport final fourni par le laboratoire.

Le laboratoire a également fourni des données concernant l'efficacité et la tolérance d'ADEMPAS (riociguat) :

- l'étude CHEST-2 non comparative en ouvert (déjà décrite dans l'avis de 2014²) avec des analyses intermédiaires jusqu'en 2015. Les patients inclus étaient ceux ayant terminé les 16 semaines de traitement en double-aveugle de l'essai CHEST-1²;
- une étude de phase II, allemande, non comparative en ouvert⁵ de 12 semaines avec une phase d'extension ;
- une étude de type early access⁶ (16097) en ouvert et non comparative ayant inclus 300 patients traités par riociguat et avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance du produit ;
- un registre de tolérance, EXPERT (EXPosurE Registry RiociguaT in patients with pulmonary hypertension), registre international de patients atteints d'une hypertension pulmonaire traités par riociguat.

Ces données ne permettent pas d'apporter des informations sur la taille de la population cible.

05.1 Réévaluation de la population cible

5.1.1 Etude CTEPH-EPI³ : estimation de la prévalence de l'HTP-TEC en France

Cette étude avait pour objectif d'estimer la prévalence de l'HTP-TEC en France. La méthodologie et les résultats sont présentés ci-après.

| Etude CTEPH-EPI | |
|--------------------------------------|---|
| Objectif principal de l'étude | Estimer la prévalence de l'HTP-TEC en France, à partir des données du PMSI (2015) |
| Type de l'étude | Etude rétrospective de cohorte non interventionnelle |

³ Cottin V. et al. Identifying chronic thromboembolic pulmonary hypertension through the French national hospital discharge database Plos One. 2019 ;14(4)

⁴ Cannon JE et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. Circulation. 2016 ;133(18):1761-71

⁵ Halank M. et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. Respiratory Medicine. 2017 ;128 ;50-6

⁶ McLaughlin V. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. BMC Pulmonary Medicine. 2017 ;17 :216

| | |
|--|--|
| Méthode d'analyse des résultats | <p>L'algorithme de sélection des patients est le suivant :</p> <p>Patients avec au moins un diagnostic d'hospitalisation d'HTP au cours d'une année (i.e. 2015)</p> <p>ET</p> <p>Au moins un des critères suivants sur une période antérieure de 6 ans (2009-2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent de thrombo-endarterectomie ou angioplastie pulmonaire percutanée au ballon ; <p>ET/OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - séjour hospitalier pour HTP et embolie pulmonaire excluant VIH, maladie hépatique, cardio-néphropathie, sclérose et anomalies des globules rouges <p>ET/OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - parcours de soin HTP-TEC : séjour hospitalier pour embolie pulmonaire, puis pour HTP dans un des centres de compétence, puis pour HTP dans le centre de référence ; <p>ET/OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'embolie pulmonaire et de cathétérisme cardiaque droit, excluant VIH, maladie hépatique, cardio-néphropathie, sclérose et anomalies des globules rouges. |
|--|--|

► Résultats

Le nombre moyen de patients ayant une HTP-TEC en France hospitalisés en 2015 a été estimé à 3 138 (min = 2 867 ; max = 3 330), soit une prévalence moyenne de 47 cas/million d'habitants (min = 43 ; max = 50) pour une population de 66,38 millions d'habitants en 2015 (année de l'étude). Au 1^{er} janvier 2019, avec une population française estimée à 66 992 699 habitants⁷, la prévalence estimée de l'HTP-TEC en France est alors de 3 149 patients (2 881 - 3 350).

5.1.2 Prévalence en France de l'HTP-TEC inopérable et de l'HTP-TEC persistante/récurrente après traitement chirurgical

► HTP-TEC inopérable

Selon les données du registre international de l'hypertension pulmonaire⁸, présentées dans l'avis de 2014, la prévalence de patients atteints d'HTP-TEC inopérables est de 36%. Sur la base d'une prévalence de l'HTP-TEC de 3 149 patients en France, cette sous-population de patients est donc estimée à 1 134 patients.

► HTP-TEC récurrente/persistante

Une étude⁴ de cohorte britannique a suivi 880 patients ayant subi une thrombo-endarterectomie pulmonaire entre janvier 1997 et décembre 2012. Il est à noter que la spécialité ADEMPAS (riociguat) n'était alors pas encore disponible. Les auteurs indiquent que des « traitements médicamenteux vasodilatateurs » de l'HTAP (hors AMM) sont administrés à ces patients. Les patients avaient un âge moyen de 57 ans, 91 % d'entre eux avaient une HTP-TEC de classe fonctionnelle III ou IV. Environ 21 % des patients (187/880) recevaient un traitement médicamenteux de type vasodilatateur : traitement instauré avant la chirurgie (n=45) ou après la chirurgie (n = 142). Les auteurs indiquent que dans la majorité des cas, le traitement vasodilatateur a débuté entre 3 à 6 mois ou 12 mois après la chirurgie. De plus, les auteurs indiquent que l'incidence cumulée d'instauration de traitement médicamenteux de type vasodilatateur après chirurgie à 16 ans en post-chirurgie a été estimée à 30%. Il s'agit de l'estimation du risque d'avoir recours au moins une fois à un traitement médicamenteux en situation post-chirurgicale.

Au final, parmi les patients opérables (64 % des patients atteints d'HTP-TEC), la proportion de patients ayant une HTP-TEC persistante/résiduelle a été estimée entre 21% et 30 %, soit entre 427 et 605 patients en France.

⁷ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>

⁸ Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.

5.1.3 Incidence en France de l'HTP-TEC

L'incidence de l'HTP-TEC en France proposée par le laboratoire correspond à celle indiquée dans l'avis de 2014², c'est-à-dire entre 300 et 400 nouveaux cas par an.

Parmi ces nouveaux cas, selon les données ci-dessus, 36 % des patients sont inopérables (soit entre 108 et 144 patients) et parmi les patients opérables, 21 à 30 % ont une HTP-TEC persistante/récurrente (soit entre 40 et 77 patients).

5.1.4 Conclusions sur la population cible

Compte tenu des éléments présentés ci-dessus, le calcul de la population cible totale d'ADEMPAS (riociguat), dans son indication dans l'HTP-TEC, est synthétisé dans le Tableau 1.

La population cible d'ADEMPAS (riociguat) peut être estimée entre **1 705 et 1 960** patients.

Il est rappelé que la Commission avait estimé dans son avis du 23 juillet 2014 que la population cible était de 1 133 patients dans cette indication (cf. chapitre 4. Rappel des précédents évaluations).

Tableau 1 : Estimation de la population cible

| | Estimation basse | Estimation haute |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Prévalence | | |
| HTP-TEC (France) | <i>3 149 patients</i> | |
| HTP-TEC inopérable (36%) | 1 134 patients | |
| HTP-TEC opérable (64%) | <i>2 015 patients</i> | |
| HTP-TEC persistante/récurrente (21 à 30% des patients opérables) | 423 patients | 605 patients |
| Incidence | | |
| HTP-TEC | <i>300 patients</i> | <i>400 patients</i> |
| HTP-TEC inopérable (36%) | 108 patients | 144 patients |
| HTP-TEC opérable (64%) | <i>192 patients</i> | <i>256 patients</i> |
| HTP-TEC persistante/récurrente (21 à 30% des patients opérables) | 40 patients | 77 patients |
| Population cible totale | 1 705 patients | 1 960 patients |

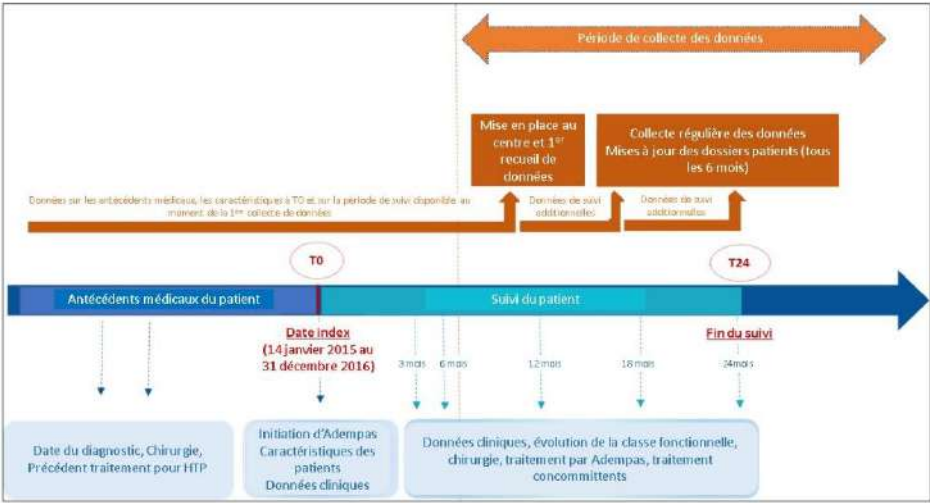
Remarques :

- La prévalence du nombre de patients ayant une HTP-TEC en France est issue d'un nombre de patients hospitalisés en 2015. On ne connaît pas la prévalence exacte de l'HTP-TEC réelle de patients en ambulatoire et hospitalisés à ce jour.
- La prévalence de patients inopérables est issue d'un registre international. Selon les pays, le caractère inopérable des patients peut varier, et la prise en charge de l'HTP-TEC peut également différer selon les pays.
- Les données pour approcher la proportion de patients ayant une HTP-TEC persistante/résiduelle provient d'une étude de cohorte britannique. Cette étude a duré 15 ans (de 1997 à 2012) alors que la prise en charge des patients ayant subi une thrombo-endartériectomie pulmonaire a pu varier.
- Dans la cohorte britannique, les patients étaient traités par des vasodilatateurs sans plus de précision et sans ADEMPAS (riociguat). Il recevait donc des traitements n'ayant pas d'AMM en France dans l'HTP-TEC. Hormis ADEMPAS (riociguat), aucun médicament ne possède d'AMM dans le traitement de l'HTP-TEC, qu'elle soit inopérable, ou persistante/récurrente après traitement chirurgical.

05.2 Etude post-inscription RiAD

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription RiAD, réalisée en France de janvier 2015 à décembre 2018.

5.2.1 Méthodes

| Etude RiAD | |
|--|---|
| Objectif principal | Evaluer le riociguat en conditions réelles d'utilisation en matière de caractéristiques et d'antécédents médicaux des patients, de co-prescriptions et de schémas thérapeutiques. |
| Objectifs secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - estimer la durée de traitement par riociguat ; - décrire l'évolution des caractéristiques cliniques des patients pendant leur traitement par riociguat avec un suivi à 2 ans. |
| Schéma | <p>Etude descriptive, non interventionnelle, rétrospective</p>  <p>Données sur les antécédents médicaux, les caractéristiques à T0 et sur la période de suivi disponible au moment de la 1^{re} collecte de données</p> <p>Mise en place au centre et 1^{er} recueil de données</p> <p>Collecte régulière des données Mises à jour des dossiers patients (tous les 6 mois)</p> <p>Données de suivi additionnelles</p> <p>Données de suivi additionnelles</p> <p>T0</p> <p>T24</p> <p>Antécédents médicaux du patient</p> <p>Suivi du patient</p> <p>Date index (14 janvier 2015 au 31 décembre 2016)</p> <p>3 mois 6 mois 12 mois 18 mois 24 mois</p> <p>Fin du suivi</p> <p>Date du diagnostic, Chirurgie, Précédent traitement pour HTP</p> <p>Initiation d'Adempas Caractéristiques des patients Données cliniques</p> <p>Données cliniques, évolution de la classe fonctionnelle, chirurgie, traitement par Adempas, traitement concomitants</p> <ul style="list-style-type: none"> - date index : date à laquelle la première dispensation de riociguat a été réalisée (entre le 14/01/2015 et le 31/12/2016). Janvier 2015 : mise à disposition de ADEMPAS - antécédents médicaux du patient collectés à la date index - données de suivi recueillies à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 24 mois ou jusqu'au décès |
| Parmi les critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - patients atteints d'hypertension pulmonaire, âgés de 18 ans et plus - début du traitement par ADEMPAS (riociguat) entre le 14/01/2015 et le 31/12/2016 |
| Parmi les critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - patients participant à un essai clinique avec le riociguat - patients ayant débuté le riociguat dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ; - patients traités par riociguat avant le 14 janvier 2015 |
| Source | Données collectées rétrospectivement auprès de centres hospitaliers français prescripteurs de riociguat et ayant inclus des patients, via un eCRF (formulaire avec des champs obligatoires et des contrôles de cohérence vérifiés instantanément lors de la saisie). |
| Critère de jugement principal | <p>Modalités d'utilisation du riociguat en vie réelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au moment du diagnostic d'HTP : caractéristiques démographiques et cliniques des patients (type d'HTP, classe fonctionnelle NYHA), circonstances du diagnostic, historique des traitements pour HTP (traitements antérieurs spécifiques, chirurgie ou autre intervention) ; - à la date index : caractéristiques cliniques (en particulier classe fonctionnelle NYHA), tests cliniques et biologiques disponibles (notamment périmètre de marche |

| | |
|---|---|
| | évalué par le test de marche 6 minutes [TDM6], score de Borg ⁹ [variant de 0 à 10]), posologie du riociguat à l'instauration et traitements concomitants. |
| Critères de jugement secondaires | - estimation de la durée de traitement par riociguat - description de l'évolution des caractéristiques cliniques des patients traités par riociguat. |
| Analyses statistiques | Analyses descriptives des données : moyenne, médiane, écart-type, minimum, maximum (données quantitatives) et nombre de patients de chaque catégorie et pourcentages apparentés |

5.2.2 Résultats

Les données ont été collectées à partir des dossiers de 18 centres parmi les 31 présents en France dans lesquels le riociguat est prescrit¹⁰. Entre le 14/01/2015 et le 31/12/2016, 178 patients ont débuté un traitement par riociguat et l'analyse statistique a concerné 173 patients (5 patients n'avaient pas de donnée à l'inclusion).

► Caractéristiques des patients au moment du diagnostic d'HTP

Les caractéristiques des patients de cette étude lors du diagnostic sont présentées dans le Tableau 2 et les traitements avant instauration du riociguat dans le Tableau 3.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

| | N = 173 (%) |
|--|--------------------|
| Sexe | |
| Masculin | 64 (37) |
| Féminin | 109 (63) |
| Age au moment du diagnostic | |
| Moyenne (± écart-type) | 68,8 (± 13,2) |
| Médiane ≤ 80 ans | 145 (83,8) |
| Médiane > 80 ans | 28 (16,2) |
| Date du diagnostic | |
| Avant janvier 2015 | 79 (46,5) |
| Après janvier 2015 | 91 (53,5) |
| Classification de l'hypertension pulmonaire (HTP) au moment du diagnostic | |
| Groupe 1 : HTAP primitive | 0 |
| Groupe 2 : HTP associée à une cardiopathie gauche | 0 |
| Groupe 3 : HTP associée à une maladie respiratoire et/ou une hypoxie | 0 |
| Groupe 4 : HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC) | 173 (100) |
| Groupe 5 : HTP dont les mécanismes sont multifactoriels et incertains | 0 |
| Classe fonctionnelle NYHA au moment du diagnostic | |
| Classe I | 1 (0,6) |
| Classe II | 41 (23,7) |
| Classe III | 102 (59,0) |
| Classe IV | 14 (8,1) |
| Non disponible | 15 (8,7) |
| Prise en charge depuis le diagnostic jusqu'à l'instauration du riociguat | |
| Thromboendartériectomie | |
| Oui | 36 (20,8) |
| Non | 131 (75,7) |
| Donnée manquante | 6 (3,5) |
| Angioplastie pulmonaire avec ballonnet | |
| Oui | 26 (15,0) |
| Non | 146 (84,4) |
| Donnée manquante | 1 (0,6) |

⁹ Le score de Borg se calcule à la fin du TDM6 pour déterminer le niveau d'effort. Le score va de 0 (aucun essoufflement) à 10 (essoufflement maximum).

¹⁰ Parmi les 31 centres identifiés via le réseau national de l'HTP, 27 centres ont été contactés parmi lesquels 25 ont accepté de participer. Au total, 19 centres ont été ouverts et 18 centres ont finalement été actifs (un centre n'a pas inclus de patient).

Tableau 3 : traitements avant instauration du riociguat

| Traitements médicamenteux (spécifiques ou non) avant l'instauration du riociguat | Diagnostic avant 2015 (N = 79) | Diagnostic en 2015 et après (N = 91) | Total (N = 173) |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Traitements spécifiques de l'HTP¹¹ | | | |
| Oui (au moins un) dont : | 48 (60,8%) | 8 (8,8%) | 56 (32,4%) |
| - Analogue prostacycline | 3 (3,8) | 0 | 3 (1,7) |
| - Antagoniste des récepteurs de l'endothéline | 47 (59,5) | 7 (7,7) | 54 (31,2) |
| - Inhibiteur de phosphodiesterase | 29 (36,7) | 2 (2,2) | 31 (17,9) |
| Traitements non spécifiques | | | |
| Oui | 72 (91,1%) | 67 (73,6%) | 142 (82,1) |

► Caractéristiques des patients à la date index (instauration du riociguat)

Les données cliniques des patients et les modalités de primo-prescription du riociguat sont présentées dans les Tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : caractéristiques des patients à la date index

| | N = 173 (%) |
|---|------------------|
| Classe fonctionnelle NYHA au moment de l'instauration du riociguat | |
| Classe I | 1 (0,6) |
| Classe II | 50 (28,9) |
| Classe III | 89 (51,4) |
| Classe IV | 15 (8,7) |
| Non disponible | 18 (10,4) |
| Test de marche : distance parcourue (m) | |
| Effectif analysé | 130 |
| Moyenne | 331,2 |
| (± écart-type) | (± 130,1) |
| Médiane (min-max) | 323,5 (60 – 650) |
| Score de Borg (0-10) | |
| Effectif analysé | 113 |
| Moyenne (± écart-type) | 4,1 (± 1,9) |
| Médiane (mn-max) | 4 (0-10) |
| Traitements spécifiques concomitants | |
| <u>Nombre de traitements</u> | |
| 0 | 144 (83,2) |
| 1 | 29 (16,8) |
| 2 | 0 (0) |
| <u>Nombre de patients avec un traitement</u> | |
| Analogue de la prostacycline | 0 |
| Antagoniste des récepteurs de l'endothéline | 27 (15,6) |
| <i>Avant l'instauration de riociguat</i> | 23 |
| <i>En même temps que l'instauration de riociguat</i> | 4 |
| Inhibiteur de phosphodiesterase | 2 (1,3) |
| <i>Avant l'instauration de riociguat</i> | 2 |
| Traitements non spécifiques concomitants | |
| Oui | 161 (93,1) |
| Anticoagulant | 161 (93,1) |
| Diurétiques | 87 (50,3) |
| Oxygénothérapie | 29 (16,8) |
| Digitalique | 1 (0,6) |
| Inhibiteur des canaux calciques | 4 (2,3) |
| Autres traitements | 27 (15,6) |

¹¹ Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire : analogues de prostaglandine (trépostinil, époprosténol, iloprost), antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan, ambrisentan) et inhibiteurs de phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil).

Tableau 5 : modalités de prescription du riociguat

| Primo-prescription du riociguat | | N = 173 (%) |
|---|--|----------------|
| Prescripteur | | |
| Pneumologue | | 139 (84,2) |
| Cardiologue | | 34 (15,8) |
| Dose par prise prescrite (mg) | | |
| Moyenne (\pm écart-type) | | 1 (\pm 0,3) |
| Médiane (intervalle) | | 1 (0,5-2,5) |
| Nombre de prise par jour | | |
| 1 | | 0 |
| 2 | | 1 (0,6) |
| 3 | | 172 (99,4) |
| Dose journalière prescrite | | |
| 3 mg | | 148 (85,5) |
| 4,5 mg | | 1 (0,6) |
| 6 mg | | 1 (0,6) |
| 7,5 mg | | 2 (1,2) |
| Doses réduites (0,5 mg, 2 ou 3 fois par jour) | | 20 (11,6) |

► Critères de jugement secondaires

Estimation de la durée de traitement par riociguat

Les données de suivi étaient disponibles pour 172 patients sur les 173 inclus. La durée moyenne de suivi a été de 22 mois (comprise entre 1 et 33 mois) et la durée médiane de suivi a été de 24 mois. A la fin de la période de suivi (33 mois), 132 patients parmi les 172 (76,7 %) étaient toujours sous traitement par riociguat, 40 patients avaient arrêté. Les causes d'arrêt de traitement sont principalement dues à la tolérance du produit (34,4 %), le décès des patients (21,9 %) et le manque d'efficacité (15,6 %).

Une analyse de la durée de traitement (Tableau 6) par riociguat a été réalisée chez 165 patients (données manquantes pour 7 patients, un perdu de vue) :

Tableau 6 : durée de traitement

| N = 165 | |
|------------------------------------|-------------------|
| Durée médiane de traitement (mois) | Non atteinte |
| Durée moyenne de traitement (mois) | 20,1 (\pm 0,5) |
| Proportion de patients traités | |
| A 3 mois | 92,7 % |
| A 6 mois | 90,9 % |
| A 12 mois | 86,5 % |
| A 18 mois | 81,9 % |
| A 24 mois | 78,8 % |

Description de l'évolution des caractéristiques cliniques des patients traités par riociguat

Des résultats sont disponibles concernant le test de marche et sur le score de Borg lors de consultations de suivi (Tableau 7).

Tableau 7 : test de marche et score de Bjorg

| | Instauration | Suivi à M3 | Suivi à M6 | Suivi à M12 | Suivi à M18 | Suivi à M24 |
|--|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <u>Test de marche (distance parcourue)</u> | | | | | | |
| Effectif analysé | 129 | 44 | 59 | 50 | 47 | 39 |
| Moyenne | 332.1 | 362 | 388.1 | 363.3 | 376.9 | 389.1 |
| \pm Ecart-type | \pm 130.2 | \pm 92.4 | \pm 104.3 | \pm 132.4 | \pm 134.5 | \pm 117.7 |
| Médiane | 325 | 366 | 370 | 382 | 375 | 409 |
| Min-Max | 60 - 650 | 125 - 546 | 135 - 627 | 80 - 626 | 150 - 645 | 80 - 656 |

| | | | | | | |
|--|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <u>Différence de la distance parcourue (instauration-consultation)</u> | | | | | | |
| Effectif analysé | | 34 | 51 | 43 | 40 | 33 |
| Moyenne | | 25.7 | 15 | 6.8 | 11.4 | 25.1 |
| ± Ecart-type | | ± 63.9 | ± 67.6 | ± 84.8 | ± 86.7 | ± 75.1 |
| Médiane | | 8 | 21 | 27 | 15 | 15 |
| Min-Max | | -84 - 212 | -163 -192 | -171 -205 | -148 -286 | -103 -332 |
| <u>Score Borg</u> | | | | | | |
| Effectif analysé | 113 | 38 | 51 | 48 | 44 | 35 |
| Moyenne | 4.1 | 4 | 3.3 | 3.9 | 3.3 | 4 |
| ± Ecart-type | ± 1.9 | ± 2.2 | ± 2 | ± 2.5 | ± 2.3 | ± 1.8 |
| Médiane | 4 | 3.5 | 3 | 3.5 | 3 | 4 |
| Min-Max | 0 - 10 | 0 - 9 | 0 - 8 | 0 - 10 | 0 - 9 | 0 - 8 |
| <u>Différence Score de Borg (instauration-consultation)</u> | | | | | | |
| Effectif analysé | | 29 | 42 | 39 | 35 | 27 |
| Moyenne | | -0.1 | -0.5 | -0.3 | -0.6 | -0.1 |
| ± Ecart-type | | ± 1.6 | ± 2 | ± 2.2 | ± 2.3 | ± 1.7 |
| Médiane | | 0 | -0.5 | 0 | -1 | 0 |
| Min-Max | | -3 - 3 | -6 - 5 | -5 - 6 | -8 - 4 | -3 - 5 |

5.2.3 Conclusion de l'étude RiAD

L'étude RiAD, réalisée chez 173 sujets, a montré que le riociguat était principalement dispensé à des femmes (63%) et que les patients avaient en moyenne 69 ans. La totalité des patients de cette étude était atteints d'HTP-TEC lors du diagnostic, alors que ce n'était pas un critère d'inclusion. Les patients avaient une HTP-TEC majoritairement de classe II (59%), ou de classe III (23,7%), c'est-à-dire dans les conditions de l'AMM pour 83,6% des cas sur ces critères de classe. Ces données sont similaires à celles observées lors de l'instauration du traitement par riociguat.

Les traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire utilisés chez ces patients sont en premier lieu les antagonistes de l'endothéline (bosentan, ambrisentan), que ce soit lors du diagnostic de la maladie ou lors de la primo-prescription du riociguat.

La première prescription de ce produit a été réalisée par un pneumologue dans 84,2% des cas ou un cardiologue dans les autres cas.

La posologie du riociguat a été de 3 mg/j (85,5% des cas), ce qui correspond au cadre de l'AMM.

La durée médiane de traitement n'a pas été atteinte dans cette étude.

Le test de marche et le score de Bjorg ont été évalués au cours du traitement par riociguat. Compte tenu de la faiblesse des effectifs au cours du suivi, les données fournies ne permettent pas d'apporter de résultats pertinents sur ces critères.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 23 juillet 2014 et que la population cible peut être estimée entre 1 705 et 1 960 patients.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen et adoption : 23 septembre 2020 |
| Présentations concernées | <u>ADEMPAS 0,5 mg, comprimé pelliculé</u> B/42 (CIP : 34009 278 489 1 9) <u>ADEMPAS 1 mg, comprimé pelliculé</u> B/42 (CIP : 34009 278 493 9 8) B/90 (CIP : 34009 278 495 1 0) <u>ADEMPAS 1,5 mg, comprimé pelliculé</u> B/42 (CIP : 34009 278 496 8 8) B/90 (CIP : 34009 278 498 0 0) <u>ADEMPAS 2 mg, comprimé pelliculé</u> B/42 (CIP : 34009 278 499 7 8) B/90 (CIP : 34009 278 501 1 0) <u>ADEMPAS 2,5 mg, comprimé pelliculé</u> B/42 (CIP : 34009 278 502 8 8) B/90 (CIP : 34009 278 504 0 0) |
| Demandeur | MSD FRANCE |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | 27/03/2014 (procédure centralisée) Dans l'indication HTP-TEC : ATU nominatives octroyées entre le 31 janvier et le 25 mars 2014 et ATU de cohorte entre le 24 février 2014 et le 15 janvier 2015 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament orphelin (date de désignation : 20 décembre 2007) Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie et médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Inscrit sur la liste rétrocession |
| Classification ATC | C Système cardiovasculaire C02 Antihypertenseurs C02K Autres antihypertenseurs C02KX Antihypertenseurs pour hypertension artérielle pulmonaire C02KX05 Riociguat |

07.1 Autre indication de l'AMM

« Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

ADEMPAS en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Cette indication n'est pas concernée par cet avis.