

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ADEMPAS** (riociguat), antihypertenseur pour l'hypertension artérielle pulmonaire

**Pas d'avantage clinique démontré dans l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II ou III par rapport aux traitements disponibles.**

**Progrès thérapeutique mineur dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe II ou III, inopérable ou persistante/récurrente après traitement chirurgical.**

### L'essentiel

▶ ADEMPAS a l'AMM dans le traitement de :

- l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II ou III, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline

- l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique en classe fonctionnelle OMS II ou III, inopérable ou persistante/récurrente après traitement chirurgical.

▶ Son efficacité a été démontrée contre placebo sur l'amélioration du périmètre de marche avec une quantité d'effet modérée dans les deux indications, et en l'absence de données d'efficacité sur la morbi-mortalité.

▶ Il ne peut pas être utilisé en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

▶ Le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat chez les patients fréquemment sous traitement anticoagulant, en cas de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptysie grave récents.

### Stratégie thérapeutique

#### ■ **Dans l'hypertension artérielle pulmonaire (classe II ou III) :**

■ Chez les patients nouvellement diagnostiqués, la mise en place d'un traitement de fond se discute.

■ Chez les patients atteints d'HTAP de classe II, on utilise les traitements par voie orale suivants : antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ambrisentan, bosentan) ou inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil). En cas d'échec d'une monothérapie, une combinaison de traitements est envisagée.

■ Chez les patients atteints d'HTAP de classe III, on peut utiliser en première intention, par voie orale, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan ou ambrisentan) ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil). Ils sont parfois associés.

■ En seconde intention (contre-indication, intolérance hépatique au bosentan ou échec des traitements par voie orale) les analogues de la prostacycline sont recommandés :

▪ iloprost par voie inhalée,

▪ époprosténol par voie intraveineuse en perfusion continue,

▪ tréprostinil par voie sous-cutanée. La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours.

■ La prise en charge globale de l'HTAP associe notamment anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

■ La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire est le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

#### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ADEMPAS fait partie des traitements spécifiques à visée symptomatiques disponibles dans l'HTAP de classe II et III en première intention, en monothérapie ou en association avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline uniquement.

## ■ Dans l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie (classe II ou III) :

La prise en charge thérapeutique fait appel à des traitements tels qu'une anticoagulation au long cours. Si le patient est opérable, la thrombo-endartériectomie pulmonaire est le traitement de choix.

Lorsque cette intervention n'est pas possible (lésions distales ou comorbidités) ou lorsque les patients présentent des symptômes résiduels ou récurrents après avoir subi une thrombo-endartériectomie, il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique. Les recommandations d'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase et analogues de la prostacycline) dans ces deux situations, sont fondées sur des données limitées et ces spécialités ne disposent pas de l'AMM dans cette indication.

### ■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ADEMPAS a une place dans le traitement symptomatique de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ou persistante ou récurrente après chirurgie.

## Données cliniques

- Deux études de phase III randomisées, contrôlées, en double aveugle, ont comparé l'efficacité du riociguat avec une titration pouvant aller jusqu'à 2,5 mg 3 fois par jour au placebo.
- L'étude PATENT-1 a inclus 443 patients avec une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite, en classe fonctionnelle II ou III. La variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 12 semaines (critère principal) a été supérieure dans le groupe riociguat (+ 29,6 m), par rapport à celui du groupe placebo (-5,6 m), avec une différence intergroupe de 35,8 m (IC 95 % : [20,1;51,1]).
- L'étude CHEST-1 a inclus 261 patients avec une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (en classe II ou III), inopérable pour 72,4 % d'entre eux et persistante ou récurrente après chirurgie pour 27,6 %. La variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 16 semaines (critère principal) a été supérieur dans le groupe riociguat (+38,9 m), par rapport à celui du groupe placebo (-5,5 m), avec une différence intergroupe de 45,7 m (IC 95 % : [24,7;66,6]).
- Les événements indésirables les plus fréquents liés au riociguat ont été d'ordre neurologique (vertiges, céphalées), gastro-intestinal (dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée), ainsi que des œdèmes périphériques et une hypotension artérielle.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament orphelin à prescription hospitalière, réservée à certains spécialistes (pneumologie, cardiologie, médecine interne)

## Intérêt du médicament

### ■ Dans l'indication de l'hypertension artérielle pulmonaire (classe II ou III) :

- Le service médical rendu\* par ADEMPAS est modéré.
- ADEMPAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

### ■ Dans l'indication de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie (classe II ou III) :

- Le service médical rendu\* par ADEMPAS est modéré.
- ADEMPAS apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR IV, mineure) en l'absence d'alternative thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 juillet 2014 (CT-13594) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »