

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OPSUMIT (macitentan), antagoniste des récepteurs de l'endothéline

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

L'essentiel

- ▶ OPSUMIT a l'AMM, en monothérapie ou en association, pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique et héritable, associée aux connectivites et associée à des cardiopathies congénitales simples corrigées.
- ▶ Une étude de morbi-mortalité versus placebo est en faveur du macitentan sur un critère combiné associant des éléments de poids différent. Les résultats reposent principalement sur la réduction des épisodes d'aggravations de l'HTAP. Aucune différence significative en termes de mortalité n'a été observée.

Stratégie thérapeutique

- 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), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil), ou le riociguat. 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**

Chez les patients avec HTAP en classe fonctionnelle II à III, OPSUMIT, en monothérapie ou en association thérapeutique, représente une nouvelle alternative aux traitements symptomatiques de première intention actuellement disponibles.

Données cliniques

- Dans une étude, 742 patients avec HTAP symptomatique de classe fonctionnelle II à IV ont été randomisés (1 : 1 : 1) dans les groupes macitentan 3 mg, 10 mg et placebo. L'efficacité du macitentan a été évaluée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique avec une réduction significative en termes de survenue du premier événement de morbi-mortalité). Une réduction significative de ce critère combiné a été observée dans le groupe macitentan 10 mg par rapport au placebo : 76 événements versus 116, $p < 0,0001$. Ce résultat repose principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP : 59 événements versus 93. Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité en tant que premier événement entre le bras macitentan 10 mg et le placebo : 16 décès versus 17.

- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des rhinopharyngites (14,0%), des céphalées (13,6%) et des anémies. L'intensité de la majorité de ces effets indésirables était légère à modérée. Une surveillance de la fonction hépatique est préconisée à l'instauration du traitement et mensuellement au cours du traitement.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Médicament de prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OPSUMIT est modéré.
- Compte-tenu des données cliniques disponibles et en l'absence de donnée versus comparateurs actifs, OPSUMIT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III.
- Avis favorable au remboursement 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 17 septembre 2014 (CT-13528)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 »