

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Pas d'avantage clinique démontré dans l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III par rapport à ses comparateurs.

- ▶ OPSUMIT a l'AMM en monothérapie ou en association, pour traiter au long cours des adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d' HTAP idiopathique et héritable, ou associée aux connectivites ou à des cardiopathies congénitales simples corrigées.
- ▶ Une étude versus placebo a montré une réduction de l'aggravation de l'HTAP mais sans diminution de la mortalité.
- ▶ Il n'existe pas d'étude versus les autres comparateurs actifs : antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.
- Chez les patients atteints d'HTAP de classe II, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ambrisentan, bosentan) ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil), traitements oraux, sont recommandés.
- Chez les patients atteints d'HTAP de classe III, on peut associer en première intention, par voie orale, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan ou ambrisentan) aux inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil).
- En seconde intention (contre-indication, intolérance hépatique au bosentan ou échec des traitements oraux) les analogues de la prostacycline sont recommandés et prescrits le cas échéant en association :
 - 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.
- L'évaluation du traitement est effectuée 3 à 4 mois après son instauration. Si le patient a atteint les objectifs fixés, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier par le centre de référence et de compétences. En cas d'échec d'une monothérapie, une combinaison des thérapies est discutée. En effet, les données d'efficacité de la bithérapie sont limitées ; la place de cette association ainsi que le choix des molécules associées restent à préciser.
- 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 : les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Données cliniques

- L'efficacité du macitentan a été évaluée dans une étude chez 742 patients avec HTAP symptomatique en classe fonctionnelle II à IV, randomisés (1 :1 :1) dans les groupes macitentan 3 mg (non retenue par l'AMM), 10 mg et placebo. Une réduction significative de morbi-mortalité (critère combiné associant les décès, l'atrioseptotomie ou l'hospitalisation pour atrioseptotomie, la transplantation pulmonaire ou l'hospitalisation pour transplantation pulmonaire, l'instauration d'un traitement par prostanoloïde ou une aggravation de l'HTAP) a été observée dans le groupe macitentan 10 mg par rapport au placebo : 76 événements (31,4%) versus 116 (46,4%), HR 0,547 IC

97,5 [0,392 ; 0,762], $p < 0,0001$. Ce résultat repose principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP et pour lesquelles 59 (24,4%) événements versus 93 (37,2%) ont été observés. Aucune différence entre le bras macitentan 10 mg et le placebo n'a été observée en termes de mortalité, en tant que premier événement: 16 décès (6,6%) versus 17 (6,8%).

- Environ 2% des patients inclus étaient en classe fonctionnelle IV : 4 patients du groupe placebo (1,6%), 5 patients du groupe macitentan 3 mg (2,0%) et 5 patients du groupe macitentan 10 mg (2,1%). Compte-tenu du faible nombre de patient inclus dans cette classe fonctionnelle, celle-ci n'a pas été retenue dans l'indication de l'AMM.
- Les faiblesses méthodologiques de comparaisons indirectes versus TRACLEER, rétrospectives, purement exploratoires, n'ont pas valeur de preuve et ne permettent pas d'apprécier l'apport d'OPSUMIT par rapport à TRACLEER.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en cardiologie, en médecine interne ou en pneumologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OPSUMIT (macitentan) est modéré.
- OPSUMIT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec HTAP en classe fonctionnelle OMS II ou III.
- Avis favorable au maintien de 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 2 décembre 2015 (CT-14497) 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 »