

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
2 décembre 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 21 octobre 2015
a fait l'objet d'une audition le 2 décembre 2015*

OPSUMIT 10 mg, comprimés pelliculés

**B/30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformées unitaires PVC/PE/PVdC/ALUMINIUM
(CIP : 34009 278 246 1 6)**

Laboratoire ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

DCI	Macitentan
Code ATC (2013)	C02KX04 (Autres antihypertenseurs)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médicale à la demande du laboratoire (article R 163-12 du code de la Sécurité Sociale)
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Opsumit, en monothérapie ou en association thérapeutique, est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle (CF) OMS II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées aux connectivites et des HTAP associées à des cardiopathies congénitales simples corrigées (voir rubrique 5.1) »

SMR	Modéré
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des seules données cliniques disponibles versus placebo sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude SERAPHIN), - de l'absence de différence observée en termes de mortalité, que ce soit en tant que premier événement du critère de jugement principal combiné ou en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude, - des faiblesses méthodologiques des nouvelles données de comparaisons indirectes versus TRACLEER, rétrospectives, purement exploratoires qui n'ont pas valeur de preuve et ne permettent pas d'apprécier l'apport de ce médicament par rapport à TRACLEER, - et en l'absence de donnée versus les autres comparateurs actifs (autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5), <p>la Commission considère que OPSUMIT (macitentan), 3^{ème} représentant de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'efficacité du macitentan 10 mg (OPSUMIT) a été démontrée versus placebo sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des éléments de pertinence clinique différente. Cette démonstration repose uniquement sur la réduction des aggravations de l'HTAP. Il n'a pas été observé de différence en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude. Dans ce contexte, chez les patients avec HTAP en classe fonctionnelle II à III, macitentan (OPSUMIT), en monothérapie ou en association thérapeutique, représente une alternative aux traitements symptomatiques de première intention actuellement disponibles (les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase).</p>
Recommandations	Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale: 20 décembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services de cardiologie, médecine interne et pneumologie.
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C02 Antihypertenseurs C02K Autres antihypertenseurs C02KX Antihypertenseurs pour l'hypertension artérielle pulmonaire C02KX04 Macitentan

02 CONTEXTE

La spécialité OPSUMIT (macitentan) a fait l'objet d'un premier examen par la Commission de la transparence en septembre 2014. Sur la base des données disponibles, la Commission avait conclu:

- SMR modéré,
- Compte-tenu des données cliniques disponibles et en l'absence de donnée versus comparateurs actifs (autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5), la Commission considère que OPSUMIT (macitentan), 4^{ème} représentant de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, 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.

Il s'agit d'une demande de réévaluation des conclusions rendues par la Commission en termes d'ASMR au regard des nouvelles données disponibles reposant notamment sur des comparaisons indirectes, d'un registre, de l'expérience en vie réelle et d'études d'interactions.

Pour rappel, OPSUMIT (macitentan) est le 3^{ème} représentant de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline¹.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« OPSUMIT, en monothérapie ou en association thérapeutique, est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle (CF) OMS II ou III.

Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées aux connectivites et des HTAP associées à des cardiopathies congénitales simples corrigées (voir rubrique 5.1 du RCP) »

¹ L'AMM de THELIN (sitaxentan), 3^{ème} représentant historique de la classe a été abrogée en 2011.

04 POSOLOGIE

Posologie : 1 comprimé par jour d'OPSUMIT (macitentan 10 mg) au cours ou en dehors d'un repas.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5,6}

Les hypertensions pulmonaires sont classées dans cinq groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qu'elle soit idiopathique, héritable, induite par des médicaments ou toxiques ou compliquant l'évolution de certaines pathologies (connectivite, cardiopathie congénitale, hypertension portale, infection par le VIH...).

Ces hypertensions pulmonaires se définissent par une pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg au repos évaluée par cathétérisme cardiaque droit et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite. Les symptômes surviennent surtout à l'effort et incluent dyspnée, faiblesse, douleurs thoraciques, lipothymies et syncopes. Sa prévalence serait de 15 cas par million d'adultes.

Outre la combinaison de plusieurs médicaments spécifiques et d'interventions chirurgicales, la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire comprend des mesures générales (activités sportives lorsqu'elle est possible, prévention des infections), et des traitements associés de support tels que les anticoagulants et diurétiques, ainsi que l'oxygénothérapie. Le recours aux médicaments spécifiques dépend de la vasoréactivité artérielle (test au monoxyde d'azote lors du cathétérisme) et est adaptée à la sévérité de la maladie selon la classification fonctionnelle de l'OMS de 1998 (voir tableau 1).

Les traitements spécifiques recommandés dans l'HTAP de classe I à III avec vasoréactivité artérielle sont les inhibiteurs calciques. En cas de non vasoréactivité artérielle pulmonaire ou d'échec des inhibiteurs calciques, le traitement fait appel :

- aux prostacyclines (et analogues) : époprosténol, tréprostinil, iloprost,
- aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, ambrisentan,
- aux inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 : sildénafil, tadalafil.

L'algorithme de traitement est décrit dans le tableau 1.

En cas de nouvel échec, une combinaison des thérapies est discutée.

En cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal, la transplantation pulmonaire ou une atrioseptomie dans l'attente de la transplantation peuvent être des alternatives thérapeutiques en dernière intention³.

² Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 ;62 (Suppl 25):D34-41.

³ Galie N, Hoeper M, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. Eur Heart J 2009 ;30 :2493-537.

⁴ Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2007.

⁵ Humbert M et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.

⁶ Les cahiers d'Orphanet, série Maladies rares. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. 2013

Chez la majorité des patients avec HTAP, les besoins thérapeutiques sont donc théoriquement couverts par l'utilisation de ces 3 classes de traitements spécifiques de l'HTAP, agissant sur les 3 voies en jeu dans la physiopathologie de la maladie. Par ailleurs, la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, dont le macitentan (OPSUMIT) est le 3^{ème} représentant compte déjà deux principes actifs différents¹ pour lesquels des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont disponibles avec un recul de plus de 10 ans après la mise sur le marché. Néanmoins, cette pathologie reste associée à une mortalité importante.

Tableau 1. Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'HTAP selon la classe de l'OMS et pour un test de vasoréactivité **négatif** basé sur le meilleur niveau de preuve.

Classe fonctionnelle OMS		Traitement
I	HTAP sans limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles qui n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques	Pas de consensus thérapeutique
II	HTAP avec limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques qui induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos	Ambrisentan, bosentan, sildénafil, tadalafil. <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente doit être discutée.</i>
III	HTAP avec limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques qui, même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos.	Ambrisentan, bosentan, sildénafil, tadalafil, En deuxième intention : époprosténol IV, iloprost inhalé, tréprostinil. <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente doit être discutée.</i>
IV	HTAP avec incapacité à réaliser toute activité physique et ou signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peuvent apparaître même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique	Epoprosténol IV en association aux autres traitements précités.

La réponse au traitement de l'hypertension pulmonaire est évaluée en fonction de l'augmentation de la distance de marche lors du test de marche sur 6 minutes (>380 ou 440 m), du retour à une classe fonctionnelle I à II, de la normalisation des paramètres hémodynamiques et échographiques, du taux de BNP, ainsi que d'une consommation d'oxygène maximale >15 mL/min/kg⁷.

⁷ McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 Suppl 25:D73-81.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents d'OPSUMIT sont les médicaments spécifiques de l'HTAP, indiqués dans le traitement des classes fonctionnelles II et III de l'HTAP administrés en première intention en sus des traitements de support tels que les anticoagulants et diurétiques, ainsi que l'oxygénothérapie, à savoir :

- les antagonistes des récepteurs de l'endothéline,
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5,
- les stimulateurs de la guanylate cyclase,
- les analogues de la prostacycline (n'interviennent pas dans le traitement de l'HTAP de classe II).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline					
TRACLEER (bosentan) <i>Actelion Pharmaceuticals France</i>	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III. L'efficacité a été démontrée dans : - l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale) - l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée. - l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
VOLIBRIS (ambrisentan) <i>GlaxoSmithKline</i>	VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités VOLIBRIS dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)

Inhibiteurs de la phosphodiesterase					
REVATIO (sildénafil) <i>Pfizer</i>	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité REVATIO dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III	Oui (Coll)
	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. »	06/06/2012 (extension d'indication pédiatrique)	Modéré	L'utilisation de préparations extemporanées à partir de comprimés de sildénafil fait partie de la pratique clinique actuelle, cette utilisation étant justifiée par le peu d'alternatives thérapeutiques adaptées à l'usage en pédiatrie. Les formes pharmaceutiques disponibles et développées pour les spécialités REVATIO répondent aux exigences de qualité et de sécurité pour une administration chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, en l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la Commission de la transparence considère que : <ul style="list-style-type: none"> - REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP, - REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable, est un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP et chez les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés. 	Oui (Coll)
ADCIRCA (tadalafil) <i>Lilly France</i>	ADCIRCA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III, selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité ADCIRCA dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)

Stimulateurs de la guanylate cyclase					
ADEMPAS (riociguatl) <i>Bayer Healthcare</i>	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.	23/07/2014	Modéré	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.	Oui (Coll)
Analogues de la prostacycline					
REMODULIN (tréprostinil) <i>Bioprojet Pharma</i>	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités REMODULIN dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) <i>GlaxoSmithKline</i>	FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : - hypertension artérielle pulmonaire idiopathique - familiale ou sporadique, - hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique, Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Important	Compte tenu de l'effet connu et démontré sur la survie, de sa place dans la stratégie thérapeutique notamment chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV, la Commission de la transparence considère que FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients atteints d'une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.	Oui (Coll)
VELETRI (époprosténol) <i>Actelion Pharmaceuticals France</i>	VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort.	23/07/2014	Modéré	VELETRI (époprosténol), médicament hybride de FLOLAN et ses génériques, disposant d'une nouvelle formulation galénique assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ces spécialités.	Oui (Coll)
VENTAVIS (iloprost) <i>Bayer Healthcare</i>	Traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité VENTAVIS dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)

06.2 Autres technologies de santé

La transplantation pulmonaire ou une atrioseptotomie dans l'attente de la transplantation peuvent être proposées en dernière intention en cas d'échec aux traitements précités.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	1 ^{er} février 2014 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital et la pharmacie de ville
Grande-Bretagne	2014 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital, la pharmacie de ville et portage du traitement au domicile du patient
Autriche	2014 Remboursement 100% à l'hôpital	Délivrance via l'hôpital et la pharmacie de ville
Belgique	2014 Remboursement 100% à l'hôpital	Délivrance via les hôpitaux
Danemark	2014 Remboursement 100% à l'hôpital	Délivrance via les hôpitaux
Italie	2014 Remboursement 100% à l'hôpital	Délivrance via les hôpitaux
Pays-Bas	2014 Remboursement 100%	Directement aux patients via un distributeur unique
Suède	2014 Remboursement 100%	Délivrance via les pharmacies de ville et l'hôpital
Grèce	2014 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital
Irlande	2014 Remboursement 100%	Délivrance via les pharmacies de ville par un seul dépositaire
Luxembourg	2014 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital par un seul dépositaire
Portugal	2015 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital
Espagne	2015 Remboursement 100%	Délivrance via l'hôpital

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	17 septembre 2014 Inscription
Indication	Opsumit, en monothérapie ou en association thérapeutique, est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle (CF) OMS II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées aux connectivites et des HTAP associées à des cardiopathies congénitales simples corrigées.
SMR	Modéré
ASMR	Compte-tenu des données cliniques disponibles et en l'absence de donnée versus comparateurs actifs (autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5), la Commission considère que OPSUMIT (macitentan), 4 ^{ème} représentant de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, 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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR d'OPSUMIT par le laboratoire repose sur :

- une étude de phase III (AC-055-302, SERAPHIN)⁸ dont l'objectif était de déterminer l'efficacité du macitentan par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité chez 742 patients avec HTAP, déjà soumise et analysée dans l'avis initial rendu par la Commission de la Transparence (avis du 17/09/2014).
- Des données complémentaires de l'étude SERAPHIN, reposant sur des analyses *post-hoc* des risques d'hospitalisations et dans différents sous-groupes définis *a posteriori*, qui ne seront pas développées dans cet avis.

En l'absence d'essai randomisé ayant comparé directement macitentan au bosentan ou à ambrisentan, une estimation indirecte de l'efficacité et de la sécurité relative a été recherchée à travers un processus extrapolatoire rétrospectif de comparaisons indirectes fondées sur les données de l'étude SERAPHIN, des études du bosentan versus placebo et du registre REVEAL.

Ceci repose sur 3 approches différentes de comparaison indirectes :

- une comparaison des données individuelles groupées des études cliniques versus placebo,
- une comparaison des données individuelles de chaque patient collectées à long terme dans les études cliniques,
- une comparaison des résultats de l'étude SERAPHIN avec la modélisation statistique des courbes de survie des patients de l'étude obtenues à partir d'équations de survie établies d'après les données individuelles des patients du registre observationnel REVEAL (données en vie réelle).

Les nouvelles données de tolérance reposent sur :

- Le 2^{ème} PSUR et le registre américain dédié (OPUS⁹).
- Une étude de phase IIIB ouverte, non comparative en cours (ORCHESTRA).
- Une étude d'interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs hormonaux (étude AC-055-119, non publiée), qui a démontré que l'exposition aux contraceptifs hormonaux, comme leur tolérance, n'est pas affectée par l'administration concomitante d'OPSUMIT (non développée dans cet avis).

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données de l'étude SERAPHIN (avis du 17/09/2014)

Méthode : étude de phase III, comparative macitentan 3 et 10 mg versus placebo (1:1:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de morbi-mortalité (fondée sur la survenue du premier événement parmi ceux du critère de jugement composite) chez 742 patients avec HTAP symptomatique en classe fonctionnelle II à IV, suivis pendant en moyenne 96 semaines (suivi médian de 115 semaines).

Critères d'inclusion : Patients d'au moins 12 ans avec HTAP symptomatique en classe fonctionnelle II à IV :

- confirmée par diagnostic hémodynamique : pression artérielle pulmonaire ≥ 25 mmHg, PAPO ou pression télédiastolique du ventricule gauche ≤ 15 mmHg, RVP au repos ≥ 320 dyn.sec/cm⁵,
- avec une HTAP :

⁸ Pulido et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. NEJM 2013 ;369 : 809-18.

⁹ Référence NCT02126943 sur www.ClinicalTrials.gov.

- o idiopathique,
- o héritable,
- o associée à une connectivite, une cardiopathie congénitale simple (shunt gauche-droit opéré depuis plus d'un an), une infection VIH ou induite par médicaments ou toxiques,
- une distance de marche parcourue en 6 minutes (DM6) \geq 50 m.

Traitement :

- Macitentan 3 mg, n=250,
- Macitentan 10 mg, n= 242,
- Placebo, n=250.

Critères de jugement principaux : survenue du premier événement de morbi-mortalité parmi les événements suivants (critère combiné) :

- Décès ou effets indésirables entraînant le décès dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement,
- Atrioseptotomie ou hospitalisation pour atrioseptotomie,
- Transplantation pulmonaire ou hospitalisation pour transplantation pulmonaire,
- Instauration d'un traitement par prostanolide IV ou sous-cutané (époprosténol, tréprostinil) ou hospitalisation pour l'initiation de ces traitements,
- Aggravation de l'HTAP, définie par la survenue des 3 événements suivants :
 - o diminution d'au moins 15% de la DM6,
 - o aggravation des symptômes de l'HTAP incluant au moins l'un des éléments suivants : aggravation de la classe fonctionnelle d'HTAP ou absence d'amélioration, apparition ou aggravation des signes d'insuffisance cardiaque droite ne répondant pas à un traitement diurétique optimisé,
 - o nécessité de nouveau traitement de l'HTAP : prostanolides ou inhibiteur de la phosphodiesterase par voie orale, antagonistes des récepteurs de l'endothéline après arrêt des traitements de l'étude, diurétiques IV.

Ce critère combiné choisi comme critère principal repose sur des critères très hétérogènes et de pertinence différente en termes d'évaluation de la morbi-mortalité.

Critères secondaires, notamment : évolution de la DM6 à 6 mois, délai jusqu'au décès ou l'hospitalisation pour HTAP, décès toutes causes...

Analyse statistique :

Compte-tenu des tests multiples entre les 2 doses de macitentan et le placebo l'inflation du risque α selon une approche de Bonferonni a été intégrée.

Pour conclure, la limite de significativité a été fixée à 0,025 pour le critère principal et à 0,05 pour les critères secondaires. Néanmoins, pour conclure le laboratoire a fixé un niveau de significativité plus exigeant avec un risque alpha à 0,01.

RESULTATS : cf. tableau 1

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables.

La répartition en fonction des classes fonctionnelles était la suivante :

- classe I : un seul patient dans le groupe macitentan 10 mg (0,4%),
- classe II : 138/248 (55,6%) du groupe macitentan 3 mg, 120/242 (49,6%) du groupe macitentan 10 mg et 129/249 (51,8%) du groupe placebo,
- classe III : 105/248 (42,3%), 116/242 (47,9%) et 116/249 (46,6%).

A noter qu'environ 2% des patients inclus étaient en classe fonctionnelle IV : 5 patients du groupe macitentan 3 mg (2,0%), 5 patients du groupe macitentan 10 mg (2,1%) et 4 patients du groupe placebo (1,6%).

La PAP moyenne à l'inclusion, était de 55,1 mmHg (ET 16,74), 53,5 mmHg (ET 17,63) et 53,1 mmHg (ET 18,13).

La DM6 moyenne à l'inclusion était de 364,1 m (ET 95,52), 362,6 m (ET 93,21) et 352,4 m (ET 110,62).

Des traitements concomitants spécifiques de l'HTAP ont été utilisés chez 63,7% des patients et répartis de manière homogène entre les groupes de traitement :

- sildénafil : 57,6% des patients,
- iloprost : 3,5%,
- vardénafil : 2,8%,
- béraprost : 2%,
- tadalafil : 0,9%.
- tréprostiniil : 0,1%,

Tableau 1 : Résultats

	Macitentan 3 mg N=250	Macitentan 10 mg N=242	Placebo N=250
Critère de jugement principal : Nombre évènements (%) HR [IC 97,5%] p (versus placebo)	95 (38%) 0,704 [0,513 ; 0,960] 0,0108	76 (31,4%) 0,547 [0,392 ; 0,762] <0,0001	116 (46,4%)
Composants du critère de jugement principal :			
- Décès	21 (8,4%)	16 (6,6%)	17 (6,8%)
- Atriaseptotomie	-	-	-
- Transplantation	1 (0,4%)	1 (0,4%)	6 (2,4%)
- Instauration d'un prostanoloïde (IV ou sous-cutané)	1 (0,4%)		
- Aggravation de l'HTAP	72 (28,8%)	59 (24,4%)	93 (37,2%)
Autres critères de jugement secondaires :			
- DM6 à 6 mois (m), Différence [IC 97,5%] p (versus placebo)	7,4 16,8 [-2,7 ; 36,4] 0,0122	12,5 22 [3,2 ; 40,8] 0,0078	-9,4
- Délai jusqu'au décès ou hospitalisation pour HTAP, HR [IC 97,5%] p (versus placebo)	0,669 [0,462 ; 0,970] 0,0146 (NS)	0,500 [0,335 ; 0,747] <0,0001	
Décès toutes causes (n) HR [IC 97,5%] p (versus placebo)	21 210,971 [0,477 ; 1,976] 0,9249 (NS)	14 140,638 [0,287 ; 1,418] 0,2037 (NS)	19

Une réduction significative en termes de survenue du premier évènement de morbi-mortalité (critère combiné associant les décès ou l'atriaseptotomie ou l'hospitalisation pour atrioseptotomie ou la transplantation pulmonaire ou l'hospitalisation pour transplantation pulmonaire ou l'instauration d'un traitement par prostanoloïde IV ou sous-cutané (époprosténol, tréprostiniil) ou hospitalisation pour l'initiation de ces traitements ou l'aggravation de l'HTAP) a été observée dans le groupe macitentan 10 mg par rapport au placebo : 76 évènements (31,4%) versus 113 (46,4%), HR 0,547 IC 97,5 [0,392 ; 0,762], p<0,0001.

Ce résultat repose uniquement sur la réduction des aggravations de l'HTAP : 59 (24,4%) évènements versus 93 (37,2%). Une analyse statistique de chacun des critères constituant le critère de jugement combiné n'a pas été prévue au protocole ; cette analyse n'est disponible que pour l'aggravation de l'HTAP et l'instauration d'un prostanoloïde.

Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité en tant que premier évènement entre le bras macitentan 10 mg et le placebo : 16 décès (6,6%) versus 17 (6,8%). De même, aucune différence significative n'a été observée sur le nombre de décès toutes causes jusqu'à la fin de

l'étude avec 35 décès dans le groupe macitentan 10 mg et 44 dans le groupe placebo (HR = 0,77; IC 97,5% [0,46 à 1,28]).

En termes de survenue du premier évènement de morbi-mortalité, une réduction a été observée dans le groupe macitentan 3 mg par rapport au placebo : 95 évènements (38%) versus 116 (46,4%), HR 0,704 IC 97,5 [0,516 ; 0,960], p=0,0109, résultats non conclusifs en tenant compte du seuil d'exigence fixé par le laboratoire.

Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité entre le macitentan 3 mg et le placebo (21 patients (8,4%) versus 17 patients (6,4%), p<0,025). Cette posologie n'a pas été retenue dans l'AMM dans la mesure où les résultats sur le critère principal de jugement n'ont pas atteint le niveau de significativité requis pour un enregistrement à savoir p<0,01.

9.1.2 Données issues des comparaisons indirectes

9.1.2.1 Première approche : comparaison des données individuelles groupées des études cliniques versus placebo

Objectif et méthode : Evaluer l'effet d'OPSUMIT et de TRACLEER sur la survie et la fonction hépatique, à partir d'une analyse rétrospective des données individuelles des patients inclus dans les études cliniques versus placebo conduites avec TRACLEER (4 études¹⁰, n=484) et avec OPSUMIT (1 étude : SERAPHIN, n=490).

Les données issues de l'ensemble des patients randomisées dans les études réalisées avec TRACLEER ont été « groupées » afin d'estimer un effet traitement commun au sein des 4 études. Une 2^{ème} étape a consisté en l'estimation de l'efficacité relative des 2 traitements via une comparaison indirecte.

Dans cette analyse, les 5 études ont été choisies sans critères de sélection préétablis et aucune recherche systématique n'a été réalisée ce qui ne permet pas de s'assurer l'exhaustivité des études incluses. Or d'après la méta-analyse publiée en 2013¹¹, on retrouve 7 essais TRACLEER versus placebo. On ne sait donc pas sur quels critères 2 études n'ont pas été retenues.

Critères de jugement :

- Efficacité : délai jusqu'au décès toutes causes.
- Tolérance hépatique : pourcentage de patients présentant une élévation des ALAT et/ou ASAT > 3 x LSN survenant au cours de la période de traitement, jusqu'à 28 jours après la dernière prise.

Le choix du critère de jugement principal dans cette comparaison indirecte, la mortalité toutes causes, même s'il s'agit d'un critère de jugement robuste, pose un problème méthodologique dans la mesure où il s'agissait d'un critère de jugement secondaire de l'étude SERAPHIN et pour lequel l'efficacité du macitentan n'est pas démontrée.

Par ailleurs, le fait qu'un critère unique, la fréquence de l'élévation des ALAT, ait été retenu pour documenter la sécurité d'emploi pose la question du choix post-hoc de ce critère.

Résultats :

Efficacité

Première analyse avec censure des patients non décédés avant l'arrêt de l'étude : HR entre OPSUMIT et TRACLEER 0,62, IC 95% [0,15 ; 2,61], NS.

¹⁰ Etudes -351, BREATHE-1, EARLY et BREATHE-5

¹¹ Korean J Intern Med. 2013 Nov;28(6):701-7. doi: 10.3904/kjim.2013.28.6.701

Deuxième analyse avec censure des données de l'étude SERAPHIN à la durée la plus longue des études TRACLEER : HR 0,45, IC 95% [0,10 ; 2,04], NS.

Troisième analyse dans un sous-groupe de patients ne recevant pas d'autre traitement spécifique de l'HTAP à l'inclusion dans SERAPHIN : HR 0,22, IC 95% [0,04 ; 1,26], NS.

La validité des comparaisons indirectes repose entièrement sur le respect de l'hypothèse de transitivité (ou échangeabilité). Les résultats des comparaisons indirectes ne sont valides que si les facteurs modificateurs de l'effet des traitements sont en moyenne équilibrés entre les études. Dans le cas présents, cette hypothèse n'est pas respectée dans la mesure où le HR observé dans l'étude SERAPHIN n'est pas identique à celui issu des 4 essais.

En cas de non-respect de la transitivité, les comparaisons indirectes doivent être, au minimum, dérivées après prise en compte dans le modèle des modificateurs de l'effet du traitement mais aucun ajustement n'a été réalisé dans ce travail.

Tolérance

Il a été observé un OR de 0,12, IC à 95% [0,02 ; 0,73], p=0,022.

Ces résultats doivent être interprétés avec précautions compte tenu des limites méthodologiques de ces comparaisons indirectes versus TRACLEER qui ne permettent pas de conclure en termes de supériorité ou de non-infériorité d'OPSUMIT en termes de mortalité.

9.1.2.2 Deuxième approche : comparaison des données individuelles collectées à long terme dans les études cliniques

Objectif et méthode : Evaluer l'effet d'OPSUMIT (n=339) et de TRACLEER (n=407) à long terme (3 ans) sur la survie, à partir de données issues des études cliniques, incluant leur extension à long terme.

Résultats : En termes de mortalité, il a été observé un HR de 0,53, IC95% [0,29 ; 0,97], p=0,036 entre OPSUMIT et TRACLEER.

Cette deuxième approche est similaire à la première à la différence qu'elle utilise des données de suivi à long terme issues des données de suivi en ouvert non contrôlées des études cliniques d'enregistrement (étude -351, BREATHE-1 et EARLY). Elle présente ainsi les mêmes limites méthodologiques que celles évoquées pour la première approche, auxquelles s'ajoutent celles liées au fait que ces données de suivi à long terme. Ne sont pas contrôlées De ce fait ces données sont observationnelles, non exemptes de biais et leur utilisation dans des comparaisons indirectes entraîne une propagation de leur biais potentiel sur les résultats.

9.1.2.3 Troisième approche : comparaison des résultats de SERAPHIN avec modélisation des courbes de survie et les données individuelles issues du registre REVEAL

Méthode :

Ce travail s'appuie entièrement sur les données du registre observationnel REVEAL. À partir de ces données, deux modèles mathématiques de prédiction de la survie tenant compte des caractéristiques des patients ont été établis : un pour prédire la survie avec un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, l'autre pour prédire la survie avec un traitement par bosentan (TRACLEER).

Ces modèles mathématiques ont ensuite été utilisés pour prédire la survie des patients inclus dans le bras macitentan de l'étude SERAPHIN s'ils avaient été traités soit par un ARE quelconque, soit par bosentan.

La survie prédite a ensuite été comparée à la survie qui a été effectivement observée sous macitentan dans SERAPHIN pour effectuer la comparaison des 2 traitements.

Les limites de ce modèle, créé à partir de données observées en conditions réelles de traitement, résident dans le fait qu'il s'agit d'une approche entièrement fondée sur une modélisation, dont les résultats produits ne dépendent d'aucune donnée observée, mais seulement d'un outil mathématique de prédiction dont la validité externe n'est pas documentée.

Par ailleurs, cet outil a été établi à partir d'une étude observationnelle qui, par nature, n'est pas à l'abri de biais.

Enfin, la comparaison est faite entre des « données » modélisées représentatives de la « vie réelle » (pour le bosentan à travers le modèle) et d'autres issues d'un essai clinique randomisé (SERAPHIN pour le macitentan). Cette comparaison est donc potentiellement confondue par l'effet « vie réelle » dont l'hypothèse est faite dans l'introduction.

Les résultats de ces modélisations ne peuvent donc par être pris en compte.

Conclusion sur les comparaisons indirectes :

Au total, ces comparaisons indirectes ne sont pas à même de documenter avec suffisamment de fiabilité l'efficacité et la tolérance relative du macitentan par rapport à son comparateur, en raison de :

- l'utilisation d'une approche qui n'est pas de nature prospective. De ce fait, rien ne permet d'assurer que les choix d'analyse concernant les études, les critères de jugement, la méthode d'extrapolation, les ajustements ont été faits indépendamment des résultats. De ce fait les conclusions produites sont purement *post hoc*.
- l'absence de revue systématique à la base des comparaisons indirectes donnant un minimum de garanties pour écarter les choix *post hoc* des études.
- l'absence de garantie sur un choix indépendant des résultats du critère d'efficacité et de sécurité unique.
- choix d'un critère de jugement sur lequel il n'y a pas de démonstration de l'effet du macitentan.
- l'absence de résultat significatif sur l'efficacité et de l'impossibilité de justifier une logique de non-infériorité sur la mortalité par un avantage sur un paramètre biologique.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues du 2ème PSUR

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (2^{ème} PSUR couvrant la période de 18 avril au 17 octobre 2014). Au cours de cette période, 6 734 patients ont été exposés au traitement commercial. Au total, 2 309 cas ont été rapportés dont 1 342 graves (58,12%) Les cas rapportés concernaient majoritairement 2 classes système-organe : troubles d'ordre général (42%), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (32,8%).

Des cas de rétention hydrique ont été rapportés avec une fréquence de 2,1%, les œdèmes périphériques avec une fréquence de 2%, les œdèmes avec une fréquence de 1,4%, les anémies avec une fréquence de 1,3% et les troubles hépatobiliaires avec une fréquence de 0,8%.

Lors de cette période, 216 cas initiaux et 8 suivis ont été rapportés avec une évolution fatale, ce qui représente un taux de décès estimé à 3,5%, comparable au nombre de décès attendus dans cette population avec HTAP.

L'analyse de ce second PSUR a conduit à l'ajout des effets indésirables suivants dans le RCP :

- congestion nasale (fréquent),
- œdèmes/rétention hydrique (très fréquents), avec une incidence observée de 21,9% sous macitentan 10 mg et de 20,5% sous placebo dans l'étude SERAPHIN et de 9,4% en post-AMM avec le macitentan.

Certains effets indésirables ont continué à être suivis dans ce second PSUR (anémie, diminution des taux d'hémoglobine et hépatotoxicité). Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours de la période de ce PSUR.

9.2.2 Données du registre américain OPUS⁹

Le registre OPUS (Opsumit Users Registry) a été mis en place afin de répondre à une demande post-marketing de la FDA dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance d'OPSUMIT dans des conditions de vie réelle (contexte post-marketing) et de décrire son utilisation en pratique clinique.

L'inclusion des patients dans ce registre a débuté le 30 avril 2014 et le recrutement est toujours en cours. Le laboratoire a donc déposé une analyse intermédiaire portant sur les données disponibles à la date du 17 avril 2015 portant sur 152/205 patients inclus (74%) depuis le 30 avril 2014 et pour lesquels des données de suivis étaient disponibles à la date de l'analyse.

La durée moyenne d'exposition à OPSUMIT a été de $4,3 \pm 3,2$ mois (de 0,1 à 12,5 mois) (données manquantes pour 3 patients).

L'incidence des effets indésirables hépatiques a été de 7,9 cas pour 100 patients années [IC 95% : 3 ; 21,1] et de 3,9 cas pour 100 patients années [IC 95% : 1 ; 15,6] pour les événements indésirables hépatiques d'intérêt particulier.

L'incidence des hospitalisations pour HTAP (1^{er} événement) a été de 9,8 cas pour 100 patients années [IC 95% : 4,1 ; 23,6] et pour les décès de 9,6 cas pour 100 patients années [IC 95% : 4,0 ; 23,1].

Le registre OPUS n'ayant débuté qu'en avril 2014, les données disponibles quant au suivi sous OPSUMIT à ce jour sont limitées elles doivent donc être interprétés avec prudence.

9.2.3 Données issues de l'étude de phase IIIB en cours (ORCHESTRA)

Cette étude de phase IIIB ouverte non comparative a pour objectif de valider les versions française, italienne et espagnole du PAH-SYMPACT (outil d'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'HTAP) ; le suivi des effets indésirables étant un critère de jugement secondaire. La période de suivi est de 16 semaines.

Cette étude étant en cours, le laboratoire a fourni une analyse intermédiaire portant sur 43 patients inclus en France. Il en résulte :

- L'exposition à OPSUMIT a été en moyenne (\pm écart-type) de $95,7 \pm 5,01$ jours (de 22 à 157 jours) avec une médiane de 112 jours.
- 2 patients sont décédés au cours de l'étude (un arrêt cardio-respiratoire et une insuffisance ventriculaire droite).
- Trente et un patients (72,1%) ont présenté au moins un effet indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été les céphalées (16,3%), la dyspnée (11,6%), une bronchite (9,3%), des œdèmes périphériques (9,3%) ou une insuffisance ventriculaire droite (9,3%). Les EI ont été considérés comme graves chez 9 (20,9%) patients ; il s'agissait avant tout de dyspnée et d'insuffisance ventriculaire droite.

Les données de l'étude ORCHESTRA issues d'un rapport intermédiaire sont limitées, elles doivent donc être interprétés avec prudence.

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'OPSUMIT dans l'HTAP repose principalement sur une étude randomisée, en double aveugle de phase III (AC-055-302 SERAPHIN) dont l'objectif était de déterminer l'efficacité du macitentan par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité chez 742 patients avec HTAP. Des études de comparaisons indirectes ont également été fournies.

Principaux résultats d'efficacité :

Dans l'étude SERAPHIN, 742 patients avec HTAP symptomatique en classe fonctionnelle II à IV ont été randomisés (1 :1 :1) dans les groupes macitentan 3, 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 évènement de morbi-mortalité¹²). Une réduction significative de ce critère de jugement combiné a été observé dans le groupe macitentan 10 mg par rapport au placebo : 76 évènements (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 lequel 59 (24,4%) évènements versus 93 (37,2%) ont été observés. Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité, en tant que premier évènement entre le bras macitentan 10 mg et le placebo : 16 décès (6,6%) versus 17 (6,8%).

En ce qui concerne la DM6 (critère de jugement secondaire), l'amélioration globale observée est faible.

A noter qu'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.

La posologie de 3 mg de macitentan, pour laquelle des résultats non concluants ont été obtenus sur le critère de jugement principal ($p < 0,025$) n'a pas été retenue dans l'AMM dans la mesure où les résultats sur le critère principal de jugement n'ont pas atteint le niveau de significativité requis pour un enregistrement à savoir $p < 0,01$. Par ailleurs, aucune différence n'a été observée en termes de mortalité entre le macitentan 3 mg et le placebo (21 patients (8,4%) versus 17 patients (6,4%)).

Données issues des comparaisons indirectes rétrospectives :

Dans la première approche, réalisée à partir d'une analyse rétrospective des données individuelles des patients inclus dans les études cliniques *versus* placebo conduites avec TRACLEER (4 études, $n=484$) et avec OPSUMIT (1 étude : SERAPHIN, $n=490$), aucune différence significative en termes de mortalité toutes causes n'a été observée dans les trois analyses effectuées:

- Première analyse avec censure des patients non décédés avant l'arrêt de l'étude : HR entre OPSUMIT et TRACLEER 0,62, IC 95% [0,15 ; 2,61], NS.
- Deuxième analyse avec censure des données de l'étude SERAPHIN à la durée la plus longue des études TRACLEER : HR 0,45, IC 95% [0,10 ; 2,04], NS.
- Troisième analyse dans un sous-groupe de patients ne recevant pas d'autre traitement spécifique de l'HTAP à l'inclusion dans SERAPHIN : HR 0,22, IC 95% [0,04 ; 1,26], NS.

Dans la seconde approche, réalisée à partir d'une analyse rétrospective portant sur des données issues des extensions des études à long terme (3 ans) d'OPSUMIT ($n=339$) et de TRACLEER ($n=407$) il a été observé, en termes de survie un HR de 0,53, IC95% [0,29 ; 0,97], $p=0,036$ entre OPSUMIT et TRACLEER.

¹² Critère combiné associant les décès ou l'atrioseptotomie ou l'hospitalisation pour atrioseptotomie ou la transplantation pulmonaire ou l'hospitalisation pour transplantation pulmonaire ou l'instauration d'un traitement par prostanoïde IV ou sous-cutané (époprosténol, tréprosténol) ou l'hospitalisation pour instauration de ces traitements ou l'aggravation de l'HTAP.

Compte-tenu des limites méthodologiques de cette analyse, en termes d'exhaustivité des études incluses, du critère de jugement choisi et le biais lié au fait que les données de suivi à long terme proviennent de l'extension de suivi en ouvert non contrôlées des études cliniques d'enregistrement, ces données sont purement exploratoires.

Les résultats issus de la troisième approche reposant sur une modélisation, dont les résultats produits ne dépendent d'aucune donnée observée, mais uniquement d'un outil mathématique de prédiction dont la validité externe n'est pas documentée, ne peuvent être pris en compte.

Principaux résultats de tolérance :

Dans l'étude SERAPHIN, les principaux effets indésirables observés ont été : HTAP, infections des voies aériennes supérieures, œdème périphérique, rhinopharyngite et insuffisance cardiaque droite.

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 ». En ce qui concerne la fonction hépatique, le RCP préconise une surveillance à l'instauration du traitement et mensuellement au cours du traitement.

L'AMM est accompagnée d'un PGR et de mesures de minimisation des risques (en plus de celles du RCP) notamment en ce qui concerne les effets indésirables suivants : anémie, diminutions des taux d'hémoglobine, hépatotoxicité et tératogénicité.

Ce PGR fait également état d'informations manquantes dans : population pédiatrique, patients âgés de plus de 75 ans, patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère, patients avec atteinte rénale.

L'analyse de ce second PSUR a conduit à l'ajout des effets indésirables suivants dans le RCP :

- congestion nasale (fréquent),
- œdèmes/rétention hydrique (très fréquents), avec une incidence observée de 21,9% sous macitentan 10 mg et de 20,5% sous placebo dans l'étude SERAPHIN et de 9,4% en post-AMM avec le macitentan.

Certains effets indésirables ont continué à être suivis dans ce second PSUR (anémie, diminution des taux d'hémoglobine et hépatotoxicité). Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours de la période de ce PSUR.

Dans l'étude de comparaison indirecte (première approche) réalisée à partir d'une analyse rétrospective des données individuelles des patients inclus dans les études cliniques *versus* placebo conduites avec TRACLEER (4 études, n=484) et avec OPSUMIT (1 étude : SERAPHIN, n=490), il a été observé un OR de 0,12, IC à 95% [0,02 ; 0,73], p=0,022. Ce résultat est inexploitable compte tenu de limites méthodologiques de cette analyse et de l'absence de démonstration de supériorité et de non-infériorité en termes de mortalité (critère principal d'efficacité).

Une étude d'interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs hormonaux (étude AC-055-119, non publiée), a démontré que l'exposition aux contraceptifs hormonaux, comme leur tolérance, n'est pas affectée lorsqu'ils sont administrés en même temps qu'OPSUMIT.

Discussion :

Les données disponibles reposent sur une étude de morbi-mortalité versus placebo qui a conclu en faveur du macitentan 10 mg sur un critère de jugement combiné associant des éléments de pertinence clinique différente. Cependant ce résultat repose principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité observée dans le critère de jugement principal combiné.

En l'absence d'essai randomisé comparant directement macitentan au bosentan, une estimation indirecte de l'efficacité et de la sécurité relative du macitentan au bosentan a été recherchée à

travers un processus exploratoire de comparaisons indirectes réalisées selon trois approches. Aucune de ces approches n'a été réalisée de manière prospective. De ce fait, ces travaux sont purement exploratoires, n'ont pas valeur de preuve et ne permettent pas de hiérarchiser ce produit par rapport aux thérapeutiques existantes.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire a fait état d'études, déjà en cours ou prévues, qui sont :

- L'extension long terme de l'étude pivot d'enregistrement d'OPSUMIT dans l'HTAP (SERAPHIN OL).
- La validation d'un questionnaire de qualité de vie spécifique à l'HTAP (PAH-SYMPACT™) dans 2 études de phase IIIB (SYMPHONY et ORCHESTRA).
- L'étude de l'effet d'OPSUMIT sur la fonction et la morphologie du ventricule droit évaluée par IRM et échographie cardiaque (REPAIR).
- L'étude de l'effet d'OPSUMIT dans le syndrome d'Eisenmenger (MAESTRO).
- L'étude de l'effet d'OPSUMIT dans l'hypertension porto-pulmonaire (PORTICO).
- L'exploration (études de phase II) de l'effet d'OPSUMIT dans d'autres formes d'hypertension pulmonaire : maladie thrombo-embolique chronique (MERIT) et HTP secondaire à la dysfonction ventriculaire gauche (MELODY).

Enfin, le laboratoire précise qu'un Plan d'Investigation Pédiatrique dans l'HTAP est en cours de discussion avec les autorités de santé (FDA et EMA). Le développement d'un comprimé dispersible est en cours.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5,6,7,13,14,15,16}

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

L'HTAP étant une maladie sévère à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique et de permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic occupe une place importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement.

La stratégie thérapeutique recommandée par la Commission de la Transparence dans ces avis et retrouvée dans la littérature est la suivante :

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.

¹³ O. Sanchez et coll. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. Commentaires sur les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). Rev Mal Respir 2010 ; 27 : 141-50

¹⁴ Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 1573-619.

¹⁵ Avran Goldberg. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. Cardiol Review 2010; 18: 85-8

¹⁶ Joe R.Anderson et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiol Review 2010;18 : 148-62

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 cours¹⁷.

L'évaluation du traitement est effectuée 3 à 4 mois après son instauration. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier par le centre de référence et de compétence.

En cas d'échec d'une monothérapie, une combinaison des thérapies est discutée. Cependant, les données relatives à ces combinaisons demeurent encore limitées et leur place reste à préciser, notamment concernant le choix de l'association thérapeutique et le moment optimal pour la débiter¹⁸.

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.

Il est important de souligner l'importance d'un suivi régulier de ces patients, afin de contrôler l'efficacité des traitements ou, au contraire, une aggravation sous traitement.

Place d'OPSUMIT dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité du macitentan 10 mg (OPSUMIT) a été démontrée versus placebo sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des éléments de pertinence clinique différente, reposant uniquement sur la réduction des aggravations de l'HTAP. Il n'a pas été observé de différence en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude. Dans ce contexte, chez les patients avec HTAP en classe fonctionnelle II à III, macitentan (OPSUMIT), en monothérapie ou en association thérapeutique, représente une nouvelle alternative aux traitements symptomatiques de première intention actuellement disponibles (les autres antagonistes des récepteur de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase).

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2007

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Réévaluation des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Avis du 5 janvier 2011.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► L'HTAP est une maladie pulmonaire rare pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.

► OPSUMIT est un traitement à visée symptomatique.

► Il existe des alternatives thérapeutiques et notamment les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline ainsi que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

► Chez la majorité des patients avec HTAP, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation ces 3 classes de traitements symptomatiques spécifiques de l'HTAP, agissant sur les 3 voies physiopathologiques. Par ailleurs, la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, dont le macitentan (OPSUMIT) est le 3^{ème} représentant, compte déjà deux principes actifs différents pour lesquels des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont disponibles avec un recul de plus de 10 ans après la mise sur le marché.

L'efficacité du macitentan 10 mg (OPSUMIT) a été démontrée versus placebo sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des éléments de pertinence clinique différente. Cette démonstration repose uniquement sur la réduction des aggravations de l'HTAP. Il n'a pas été observé de différence en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude. Des effets indésirables sur l'hémoglobine et à titre d'œdème ont été observés dans les études. Les effets indésirables hépatiques ont été rapportés à une fréquence plus faible en situation de vie réelle et continuent à être suivis dans les PSUR. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours du 2^{ème} PSUR.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables d'OPSUMIT est important.

► Comme les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, OPSUMIT (macitentan) est un traitement de première intention des HTAP de classe II et III.

► Intérêt de santé publique :

Bien que l'hypertension artérielle pulmonaire soit une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le poids de cette pathologie sur la santé publique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares).

Au vu des résultats de l'étude SERAPHIN, OPSUMIT a démontré une réduction de la morbidité (progression de la maladie) à 3 ans par rapport au placebo mais aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité.

Cependant, en l'absence de comparaison directe versus comparateur actif, l'impact supplémentaire du macitentan par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'HTAP de classe II ou III en France ne peut être établi. Les nouvelles données disponibles reposant sur des comparaisons indirectes de méthodologie discutable ne permettent pas de quantifier cet impact.

Une amélioration statistiquement significative mais non cliniquement pertinente (<5 points) de la qualité de vie sur les composantes physiques et mentales du questionnaire générique SF-36 a été démontrée à 6 et 12 mois versus placebo.

Un impact sur l'organisation des soins par la réduction des hospitalisations pourrait être présumé, toutefois cet impact ne peut être déterminé à partir des résultats de cet essai versus placebo.

La spécialité OPSUMIT n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique d'OPSUMIT dans son indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OPSUMIT en monothérapie ou en association thérapeutique, dans le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III reste modéré.

La Commission maintient son avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des seules données cliniques disponibles versus placebo sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude SERAPHIN),
 - de l'absence de différence observée en termes de mortalité, que ce soit en tant que premier événement du critère de jugement principal combiné ou en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude,
 - des faiblesses méthodologiques des nouvelles données de comparaisons indirectes versus TRACLEER, rétrospectives, purement exploratoires qui n'ont pas valeur de preuve et ne permettent pas d'apprécier l'apport de ce médicament par rapport à TRACLEER,
 - et en l'absence de donnée versus les autres comparateurs actifs (autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5),
- la Commission considère que OPSUMIT (macitentan), 3^{ème} représentant de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III.

011.3 Population cible

La population cible d'OPSUMIT correspond aux patients ayant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III. 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 2 555. 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 patients¹⁸.

Conclusion

Sur la base de ces données, la population cible d'OPSUMIT peut être estimée à 3 000 patients.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.