

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

UPTRAVI (sélexipag), antithrombotique

 **Intérêt clinique faible dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle III, en trithérapie, mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de cette maladie**

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II, ou III en monothérapie ou en bithérapie**

L'essentiel

- ▶ UPTRAVI a l'AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, en association, chez les patients insuffisamment contrôlés par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5), et en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ARE ou IPDE-5
- ▶ Son efficacité, en association ou non à un ARE et/ou un IPDE-5, n'a été démontrée que par rapport au placebo, après une durée médiane de traitement de 15 à 17 mois, principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP. Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité par rapport au placebo.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de l'HTAP utilisant la voie de la prostacycline, son utilisation est requise dans l'HTAP à partir de la classe fonctionnelle III et uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie par ARE / IPDE-5, dans le cadre d'une trithérapie avec ces deux molécules.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.
- Les ARE ou les IPDE-5 sont proposés en monothérapie pour les HTAP de classe fonctionnelle II ou III. Une association de ces traitements spécifiques selon un mode séquentiel est recommandée en cas d'échec d'une monothérapie. L'utilisation d'une association d'emblée en classe fonctionnelle II ou III peut être discutée. Lorsque l'HTAP n'est pas suffisamment contrôlée par une bithérapie, l'ajout de médicaments agissant sur la voie de la prostacycline à un ARE et un IPDE-5 est envisagé.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
UPTRAVI ne peut être prescrit que chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une bithérapie par ARE et un IPDE-5, dans le cadre d'une trithérapie avec ces deux molécules. Chez ces patients, UPTRAVI doit être utilisé uniquement en seconde intention, chez les patients ne pouvant recevoir un analogue de la prostacycline administré par voie injectable.

Données cliniques

- Dans une étude, 1 156 patients avec HTAP symptomatique en classe fonctionnelle II et III ont été randomisés dans les groupes sélexipag (dose individuelle maximale tolérée) et placebo, en association ou non à un ARE et/ou un IPDE-5. L'efficacité du sélexipag a été évaluée sur un critère composite (bénéfice clinique en termes de survenue du premier événement de morbi-mortalité). Le risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité a été réduit par rapport au placebo (HR=0,61 ; IC 99 % : [0,46;0,81], p<0,0001). Le premier événement survenu rapporté le plus fréquemment a été l'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite), suivi de la progression de l'HTAP.

Une différence de 12 mètres sur le périmètre de marche médian à 26 semaines (critère secondaire) a été retrouvée par rapport au placebo au test de marche de six minutes ($p=0,003$). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur la mortalité toute cause à la fin de l'étude.

- Les événements indésirables principalement rapportés sont liés à la voie d'action de la prostacycline : céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleurs de la mâchoire et des extrémités. D'autres événements indésirables ont été rapportés : hyperthyroïdies, hypotensions artérielles impliquant une surveillance et/ou des contre-indications

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par UPTRAVI est :
 - faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un ARE et un IPDE-5, chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées,
 - insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale :
 - dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II,
 - dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III en monothérapie ou en bithérapie avec un ARE et/ou un IPDE-5 chez les patients suffisamment contrôlés par ces molécules.
- UPTRAVI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle III.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital uniquement dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, uniquement en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 octobre 2017 (CT-16185) disponible sur 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 »