

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
25 octobre 2017

*Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017  
L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017  
a fait l'objet d'une audition le 25 octobre 2017.*

**selexipag****UPTRAVI 200 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/140 (CIP : 34009 300 611 7 6)

B/60 (CIP : 34009 300 611 6 9)

**UPTRAVI 400 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 611 8 3)

**UPTRAVI 600 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 611 9 0)

**UPTRAVI 800 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 612 0 6)

**UPTRAVI 1000 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 612 2 0)

**UPTRAVI 1200 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 612 3 7)

**UPTRAVI 1400 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 612 4 4)

**UPTRAVI 1600 microgrammes, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 300 612 5 1)

Laboratoire ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

Code ATC	<b>B01AC27 (antithrombotique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	« <b>UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments.</b> <b>L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée (voir rubrique 5.1 du RCP).</b> »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, 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,</li> <li>- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>o dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II,</li> <li>o 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.</li> </ul> </li> </ul>
ASMR	<p><u>Traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, 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 :</u></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des seules données cliniques disponibles versus placebo, associé ou non à un ARE et/ou un IPDE-5, en l'absence de comparaison à un analogue de la prostacycline injectable en trithérapie alors que cela était possible,</li> <li>- de données fondées sur un critère de jugement combiné associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude GRIPHON),</li> <li>- 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,</li> <li>- des effets indésirables liés à l'association de plusieurs vasodilatateurs,</li> <li>- en l'absence de donnée robuste de qualité de vie,</li> <li>- et au regard du besoin médical partiellement couvert par les analogues de la prostacycline injectables,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'UPTRAVI, en association à un ARE et un IPDE-5, 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.</p> <p><u>Traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II, et 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.</u></p> <p>Sans objet.</p>
ISP	<p>Les spécialités UPTRAVI ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de leur utilisation requise en association aux autres médicaments de l'HTAP qui, d'une part, entraîne la survenue plus importante d'effets indésirables liés à la vasodilatation, et, d'autre part, n'a pas fait l'objet d'une démonstration de réduction de mortalité par rapport au placebo, les spécialités UPTRAVI ne peuvent être prescrites que chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une bithérapie par antagoniste du récepteur de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase-5, dans le cadre d'une trithérapie avec ces deux molécules.</p> <p>Dans cette population, la Commission recommande qu'UPTRAVI soit utilisé uniquement en seconde intention, chez les patients ne pouvant recevoir un analogue de la prostacycline administré par voie injectable qui est la seule forme ayant fait démonstration de son efficacité sur la mortalité.</p> <p>Les spécialités UPTRAVI n'ont pas de place chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle II ou une HTAP en classe fonctionnelle III contrôlée par un antagoniste du récepteur de l'endothéline et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase-5.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale</u> (procédure centralisée) : 12 mai 2016</p> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Plan de gestion des risques</li><li>- Deux études de sécurité post-AMM (PASS-1 et PASS-2), un plan d'investigation pédiatrique, trois études d'interaction médicamenteuse</li><li>- Mesures additionnelles de minimisation du risque : lettre aux professionnels de santé, guide d'adaptation de la posologie destinée aux professionnels de santé puis aux patients</li><li>- Suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM à compter du 1er avril 2017 pour une période de 18 mois.</li></ul> <p><u>ATU de cohorte</u> octroyée le 21 mars 2016, et arrêtée au 19 septembre 2016, avec la mise à disposition d'UPTRAVI dans le cadre de la procédure post-ATU.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament à prescription hospitalière</p> <p>Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes en Pneumologie, Cardiologie ou en Médecine Interne</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
Classification ATC	<p>2015</p> <p>B Sang et organes hématopoïétiques</p> <p>B01 Antithrombotiques</p> <p>B01A Antithrombotiques</p> <p>B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue</p> <p>B01AC27 selexipag</p>

## 02 CONTEXTE

Les spécialités UPTRAVI, à base de selexipag, ont l'AMM dans l'indication du 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),
- en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ARE ou IPDE-5.

Le principe actif d'UPTRAVI, le selexipag, est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline ; il s'agit d'une nouvelle classe médicamenteuse, administrée par voie orale, utilisant la voie de la prostacycline.

Le laboratoire ne sollicite l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités qu'en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie, c'est-à-dire chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale par ARE et IPDE-5. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du Code de la Sécurité Sociale, la commission de la Transparence doit évaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu d'UPTRAVI dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM le 21 mars 2016 dans l'indication : « traitement au long cours des patients adultes ayant une HTAP idiopathique ou héréditaire, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale simple corrigée, en classe fonctionnelle OMS III et insuffisamment contrôlés par un traitement par un ARE associé à un IPDE-5 ». Cette ATU a pris fin

au 19 septembre 2016, avec la mise à disposition d'UPTRAVI dans le cadre de la procédure post-ATU. Le nombre de patients inclus dans cette cohorte était de 30. De plus, 4 patients ont bénéficié d'une ATU nominative.

Pour rappel, une précédente demande d'inscription pour cette spécialité avait été déposée puis retirée lors de la phase contradictoire, après adoption du projet d'avis par la commission de la Transparence le 30 novembre 2016<sup>1</sup>, en raison de données d'une étude du selexipag spécifiquement en trithérapie qui devaient être bientôt disponibles. La Commission avait alors considéré que les spécialités UPTRAVI n'avaient pas de place dans la stratégie thérapeutique, et estimé que le service médical rendu était insuffisant au regard des données disponibles.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

**« UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments.**

**L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée (voir rubrique 5.1 du RCP). »**

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP.

### Posologie

#### *Adaptation individuelle de la posologie maximale tolérée*

La posologie doit être adaptée individuellement pour chaque patient en augmentant progressivement la dose administrée jusqu'à la dose maximale tolérée. La dose d'entretien sera ainsi établie de façon individuelle pour chaque patient pouvant aller de 200 microgrammes (µg) 2 fois par jour à 1 600 microgrammes 2 fois par jour (dose individuelle d'entretien).

La dose initiale recommandée est de 200 microgrammes 2 fois par jour en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise. La dose est ensuite augmentée habituellement chaque semaine par paliers de 200 microgrammes 2 fois par jour. A l'initiation du traitement et pour chaque augmentation de dose, il est recommandé de prendre la première prise le soir. Des réactions indésirables en relation avec le mécanisme d'action d'UPTRAVI (tels que : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs des extrémités, arthralgies et bouffées vasomotrices), peuvent apparaître au cours de cette période d'ascension de doses. Ces réactions sont habituellement transitoires ou peuvent régresser avec un traitement symptomatique (voir rubrique 4.8 du RCP). Néanmoins, lorsque le patient atteint une dose qu'il ne peut pas tolérer, le traitement sera poursuivi à la dose du palier précédent (dose individuelle maximale tolérée).

---

<sup>1</sup> HAS. Projet d'avis de la Commission de la Transparence du 30 novembre 2016 pour l'inscription d'UPTRAVI. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/uptravi\\_pic\\_ins\\_pa\\_retrait\\_def\\_ct15359.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/uptravi_pic_ins_pa_retrait_def_ct15359.pdf) [accédé le 13/06/2017]

Si la dose a été limitée pour une raison autre que la survenue d'une réaction indésirable en relation avec le mécanisme d'action d'UPTRAVI, une deuxième tentative d'ascension de dose pour rechercher la dose individuelle maximale tolérée sans dépasser 1 600 microgrammes 2 fois par jour, peut être envisagée.

#### *Adaptation individuelle de la dose d'entretien*

La dose individuelle maximale tolérée atteinte pendant la période d'adaptation de la posologie sera maintenue. Si au cours du temps, le traitement est moins bien toléré à cette dose, un traitement symptomatique et/ou une diminution au palier inférieur doivent être envisagés.

#### *Interruption et arrêt du traitement*

Si une prise est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. La prise oubliée ne doit pas être administrée si la prise suivante est prévue approximativement dans les 6 prochaines heures.

Si le traitement n'a pas été administré pendant 3 jours ou plus, UPTRAVI sera réintroduit à une dose inférieure puis la dose sera augmentée progressivement selon une nouvelle période d'ascension.

L'expérience clinique concernant l'arrêt brutal d'UPTRAVI chez les patients atteints d'HTAP est limitée. Aucun effet rebond n'a été observé.

Cependant, s'il est décidé d'arrêter le traitement par UPTRAVI, l'arrêt doit être progressif tout en introduisant un traitement alternatif.

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). L'expérience clinique est limitée chez les patients de plus de 75 ans, UPTRAVI doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

UPTRAVI ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Classe C de la classification Child-Pugh; voir rubrique 4.4 du RCP). Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Classe B de la classification Child-Pugh), la dose initiale de UPTRAVI doit être de 200 microgrammes 1 fois par jour et augmentée toutes les semaines par paliers de 200 microgrammes 1 fois par jour jusqu'à l'apparition d'une réaction indésirable en relation avec le mécanisme d'action d'UPTRAVI, non tolérée ou ne régressant pas avec un traitement symptomatique. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification Child-Pugh).

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); la prudence est requise chez ces patients lors de l'adaptation de la posologie (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### *Population pédiatrique (< 18 ans)*

La sécurité et l'efficacité d'UPTRAVI n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'UPTRAVI dans la population pédiatrique n'est pas recommandée. Des études conduites chez l'animal ont mis en évidence une augmentation du risque d'invagination intestinale, mais la pertinence clinique de ces résultats n'est pas établie (voir rubrique 5.3 du RCP).

#### Mode d'administration

Voie orale. »

Selon les recommandations de l'ESC/ERS actualisées en 2015, l'hypertension pulmonaire est catégorisée en cinq grands groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qui peut être idiopathique, héritable, induite par des médicaments ou toxiques ou associée à certaines maladies (connectivite, infection par le VIH, hypertension portale, maladie cardiaque congénitale, schistosomiase)<sup>2</sup>.

L'HTAP 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 3,3 sur 100 000 en Europe.<sup>3,4</sup>

L'HTAP se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne  $\geq 25$  mmHg au repos évaluée par cathétérisme cardiaque droite, une pression précapillaire  $\leq 15$  mmHg, des résistances vasculaires pulmonaires  $> 3$  unités Wood et l'absence d'autres causes d'hypertension pré-capillaire telles que retrouvées dans les maladies pulmonaires, et notamment les hypertensions thromboembliques chroniques<sup>2,5</sup>.

Outre la combinaison de plusieurs médicaments spécifiques et d'interventions chirurgicales, la prise en charge thérapeutique de l'HTAP comprend des mesures générales et des traitements de soutien dont l'oxygénothérapie.

Les traitements spécifiques recommandés dans l'HTAP de classe I à III avec vasoréactivité artérielle sont les inhibiteurs calciques<sup>2</sup>.

En cas de non vasoréactivité artérielle pulmonaire ou d'échec des inhibiteurs calciques, le traitement fait appel aux classes de médicament suivantes, regroupées selon leurs similitudes dans les mécanismes et voies d'action :

- aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan, ambrisentan, macitentan,
- aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPD5) et stimulateurs de la guanylate cyclase (SGC) : sildenafil, tadalafil, riociguat,
- aux analogues de la prostacyline (AP) : epoprostenol, tréprostinil, iloprost.

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. L'ESC et l'ERS (*European Society of Cardiology* et *European Respiratory Society*) recommandent certaines associations<sup>2</sup>.

Lorsque l'HTAP n'est pas suffisamment contrôlée par une bithérapie, l'ajout d'analogues de la prostacyline à un ARE et un IPDE-5 est envisagé.

La réponse au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est évaluée en fonction de la régression des symptômes et signes cliniques, de l'augmentation 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 NT-proBNP, ainsi que d'une consommation d'oxygène maximale  $>15$  mL/min/kg<sup>2,6</sup>. L'amélioration de ces paramètres serait associée à une meilleure qualité de vie.

---

<sup>2</sup> Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:69-119.

<sup>3</sup> Humbert M et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.

<sup>4</sup> Les cahiers d'Orphanet, série Maladies rares. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. 2016

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2007

<sup>6</sup> McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;25 Suppl:D73-81.

En cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal, la transplantation pulmonaire ou une atrioseptotomie dans l'attente de la transplantation peuvent être des alternatives thérapeutiques en dernière intention<sup>2</sup>.

L'ensemble de ces traitements médicamenteux est à visée symptomatique, ainsi le besoin médical n'est que partiellement couvert.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents d'UPTRAVI sont les médicaments spécifiques indiqués dans le traitement des classes fonctionnelles II et III de l'HTAP (Tableau 1).

Plus précisément, les comparateurs d'UPTRAVI en monothérapie lorsque les patients ne peuvent être traités par antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) sont :

- le riociguat dans l'HTAP de classe fonctionnelle II,
- le riociguat et les analogues de la prostacycline dans l'HTAP de classe fonctionnelle III.

Les comparateurs d'UPTRAVI en bithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou un IPDE5 sont tous les médicaments spécifiques de l'HTAP :

- les antagonistes des récepteurs de l'endothéline,
- les analogues de la prostacycline (sauf dans l'HTAP de classe II),
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5,
- le riociguat (stimulateur de la guanylate cyclase).

Les comparateurs d'UPTRAVI en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un IPDE5 sont les analogues de la prostacycline, sauf dans l'HTAP de classe II.

Pour rappel, ADEMPAS (riociguat) n'est pas pris en charge dans ces indications et ne peut être associé à un IPDE-5.

**Tableau 1. Evaluations des comparateurs d'UPTRAVI par la commission de la Transparence**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b>					
TRACLEER (bosentan) Actelion Pharmac. France	Traitement de l'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'HTAP primitive (idiopathique et familiale) - l'HTAP associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée. - l'HTAP 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'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'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
VOLIBRIS (ambrisentan) GlaxoSmithKline	VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, 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'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
				En cours d'évaluation sur l'indication en association	
OPSUMIT (macitentan) Actelion Pharmaceuticals France	Opsumit, en monothérapie ou en association thérapeutique, est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP 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).	02/12/2015 Réévaluation	Modéré	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 1 <sup>er</sup> 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, la Commission considère qu'OPSUMIT (macitentan) [...], 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.	Oui (Coll)



NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</b>					
REVATIO (sildénafil) Pfizer	Traitement de l'HTAP 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'HTAP idiopathique et dans l'HTAP 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'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III	Oui (Coll)
	Traitement de l'HTAP 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'HTAP idiopathique et dans l'HTAP 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 : - REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans, - 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 et chez les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés.	Oui (Coll)
ADCIRCA (tadalafil) Lilly France	ADCIRCA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'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'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
<b>Stimulateurs de la guanylate cyclase</b>					
ADEMPAS (riociguat) Bayer Healthcare	Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une 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'HTAP en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles.	Non
<b>Analogues de la prostacycline</b>					
REMODULIN (tréprostinil) Bioprojet Pharma	Traitement de l'HTAP 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'HTAP idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) GlaxoSmithKline	FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'HTAP: - HTAP idiopathique - familiale ou sporadique, - HTAP 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 connectivité de classe fonctionnelle III ou IV.	Oui (Coll)
VELETRI (époprosténol) Actelion Pharmaceuticals. France	VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivité) 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) Bayer Healthcare	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 l'HTAP 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 des traitements précités.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments spécifiques de l'HTAP précités.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Date d'AMM	AMM	Prise en charge	
			Oui/Non (date)	Population
Allemagne	12 mai 2016	« UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée (voir rubrique 5.1 du RCP). »	Oui Juin 2016	AMM
Danemark			Oui Août 2016	AMM
Norvège			Oui Août 2016	AMM
Pays-Bas			Oui Oct. 2016	AMM
Suède			Oui Nov. 2016	CFIII
Belgique			Oui Avril 2017	CFIII
Luxembourg			Oui Avril 2017	CFIII
Finlande			Oui Fév.2017	CFIII en ajout à ARE/iPDE5
Etats-Unis	21 déc. 2015	« UPTRAVI is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to delay disease progression and reduce the risk of hospitalization for PAH. Effectiveness was established in a long-term study in PAH patients with WHO Functional Class II-III symptoms. Patients had idiopathic and heritable PAH (58%), PAH associated with connective tissue disease (29%), PAH associated with congenital heart disease with repaired shunts (10%) »	Oui Janvier 2016	AMM
Canada	21 janv. 2016	« UPTRAVI is indicated for the long-term treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IpaH), heritable pulmonary arterial hypertension (HPAH), PAH associated with congenital heart disease progression. Disease progression included hospitalization for PAH, initiation of intravenous or subcutaneous prostanoids, or other disease progression events (decrease of 6-minute walk distance [6MWD] associated with either worsened PAH symptoms or need for additional PAH-specific treatment). Uptravi is effective in combination with an endothelin receptor antagonist (ERA) or a phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor, or in triple combination with an ERA and a PDE-5 inhibitor, or as monotherapy. »	Oui 2016	AMM
Suisse	15 août 2016	« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients atteints d'une limitation fonctionnelle avancée (classe fonctionnelle III/IV de la NYHA) pour retarder la progression de la maladie. »	AMM	
Israël	8 mars 2017	« Uptravi is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients with WHO functional class (FC) II-III, either as combination therapy in patients insufficiently controlled with an endothelin receptor antagonist (ERA) and/or a phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor, or as monotherapy in patients who are not candidates for these therapies »	CF III et IV en ajout avec un ARE et/ou un iPDE-5, en 2 <sup>nde</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités UPTRAVI s'appuie sur les données de deux études en double aveugle versus placebo, l'étude de phase II NS-304/-02 et l'étude de phase III GRIPHON, déjà analysées par la Commission lors de la précédente demande d'inscription.

Le laboratoire a de plus fourni des données recueillies au cours de l'ATU de cohorte et du programme post-ATU.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase II NS-304/-02

##### 8.1.1.1 Méthodologie

L'étude NS-304/-02<sup>7</sup> est une étude de phase IIa dont la méthodologie est décrite dans le tableau 2.

Tableau 2. Méthodologie de l'étude de phase II NS-304/-02.

Etude NS-304/-02	
<b>Dates et lieux</b>	Du 16 avril 2008 au 23 juin 2009 7 centres en Europe : Autriche, Belgique, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne
<b>Schéma de l'étude</b>	randomisée en double aveugle, versus placebo
<b>Objectifs principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- évaluer l'efficacité d'UPTRAVI sur les paramètres hémodynamiques après administration d'une dose unique ;</li><li>- comparer l'efficacité du selexipag sur les paramètres pharmacodynamiques, par rapport au placebo, en association avec un traitement préalable de l'HTAP après 17 semaines de traitement.</li></ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- âge <math>\geq</math> 18 ans</li><li>- HTAP symptomatique malgré un traitement par anticoagulants, antagonistes calciques, diurétiques, glucosides cardiaques, oxygène, ARE et/ou iPDE-5 (à dose stable depuis &gt; 12 semaines)</li><li>- HTAP idiopathique, héritable, due aux anorexigènes, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale corrigée</li><li>- RVP (résistances vasculaires pulmonaires) <math>&gt;</math> 400 dyn.s/cm<sup>5</sup></li><li>- Périmètre de marche au test des 6 minutes (PMT6) : entre 150 et 500 m à 2 tests séparés (différence <math>&lt;</math> 15%)</li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance cardiaque droite non stabilisée dans les trois mois précédents : classe NYHA IV ou bien classe NYHA III en France (en cas de PMT6<math>&lt;</math>250 m ou syncope d'effort non préalablement traitée par ARE et/ou IPDE-5)</li><li>- Traitement par epoprostenol reçu ou planifié dans les trois mois précédents</li><li>- Hypotension artérielle</li><li>- Maladie thromboembolique confirmée par imagerie</li><li>- Maladie pulmonaire obstructive ou restrictive significative</li><li>- En cas de collagénose, maladie interstitielle avec CVp<math>&lt;</math>70 %</li><li>- Insuffisance cardiaque gauche</li><li>- Insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B and C), insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine <math>&lt;</math> 30 mL/minute ou créatinine sérique <math>&gt;</math> 2.5 mg/dL)</li></ul>
<b>Traitements administrés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Etude hémodynamique en aigu</u> Les 12 premiers patients ont reçu 200 <math>\mu</math>g puis les suivants ont reçu 400 <math>\mu</math>g selon la tolérance évaluée chez les 12 premiers patients</li><li>- <u>Période en double-aveugle</u> : les patients ont été randomisés en deux groupes selon un schéma 3:1 pour être traités pendant 17 semaines par :<ul style="list-style-type: none"><li>• selexipag : posologie initiale de 200 <math>\mu</math>g x 2/j puis titration par paliers de 200 <math>\mu</math>g jusqu'à la dose individuelle maximale tolérée à J35 (soit une augmentation de posologie à 400 <math>\mu</math>g x 2/j J3, 600 <math>\mu</math>g x 2/j à J7 et 800 <math>\mu</math>g x 2/j à J21 si bien toléré)</li><li>• placebo</li></ul></li></ul>

<sup>7</sup> Simonneau G1, Torbicki A, Hoeper MM and al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;40:874-80.

<b>Critère de jugement principal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etude hémodynamique en aigu</u> Variation des RVP entre l'évaluation initiale et l'évaluation réalisée 4 heures après l'administration de la dose unique</li> <li>- <u>Période en double-aveugle</u> : Variation des RVP entre l'évaluation initiale et la semaine 17</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation entre l'évaluation initiale et la Semaine 17 du PMT6,</li> <li>- Pourcentage de patients avec aggravation de l'HTAP (décès, transplantation, hospitalisation pour aggravation de l'HTAP, aggravation des symptômes associée à une détérioration du PMT6 <math>\geq</math> 10% et à la nécessité d'ajouter des traitements)</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Le nombre de patients nécessaires pour détecter, avec une puissance de 80 %, une différence de variation moyenne de RVP entre les deux traitements de 300 dyn.s/cm <sup>5</sup> avec une déviation standard de 300 dyn.s/cm <sup>5</sup> et un risque de 5% (test bilatéral) était de 44.
<b>Analyse statistique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse du critère de jugement principal en période en double aveugle avec le test de Wilcoxon</li> <li>- Analyse de sensibilité sur la population per protocole</li> <li>- Imputation des données manquantes par la méthode LOCF</li> </ul>

Les patients ayant terminé la phase en double aveugle avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de suivi en ouvert pour poursuivre ou instaurer (pour les patients du groupe placebo) leur traitement par selexipag.

### 8.1.1.2 Résultats

Au total, l'étude NS-304/-02 a inclus 43 patients randomisés en deux groupes et traités soit par selexipag (n=33) soit par placebo (n=10). Parmi les 43 patients inclus et randomisés, 40 ont terminé l'étude.

#### ► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement, avec une majorité de femmes (81 %). L'âge médian était de 57 ans (de 43 à 70 ans). Le type d'HTAP le plus fréquent chez les patients inclus était l'HTAP idiopathique (72 %). Le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion était de 2,7 ans dans le groupe placebo et 3,2 ans dans le groupe selexipag.

Les traitements concomitants les plus fréquemment prescrits étaient le bosentan (n=28) et le sildénafil (n=27). Ces traitements étaient associés pour 3 patients du groupe placebo et 12 patients du groupe UPTRAVI, soit environ un tiers des patients de chaque groupe.

Tous les patients inclus avaient une HTAP en classe fonctionnelle II ou III (classification fonctionnelle NYHA) parmi lesquels 8 patients du groupe placebo et 18 du groupe selexipag avaient une HTAP en classe fonctionnelle III.

#### ► Efficacité sur la première phase : étude hémodynamique en aigu

Lors de la première phase de l'étude, les RVP (résistances vasculaires pulmonaires) médianes à l'inclusion étaient de 751 dyn.s/cm<sup>5</sup> pour les 11 patients ayant reçu 200 µg de selexipag et de 837 dyn.s/cm<sup>5</sup> chez les 22 patients en ayant reçu 400 µg. L'analyse a été réalisée sur la population per protocole (n=33) et a montré l'absence d'effet d'une dose unique de selexipag à ces deux dosages sur les RVP, quatre heures après son administration.

#### ► Efficacité sur la deuxième phase : comparaison du selexipag au placebo

##### Critère de jugement principal

Lors de la phase de l'étude en double aveugle, les RVP médianes étaient initialement de 844 dyn.s/cm<sup>5</sup> dans le groupe placebo (n=6, population per protocole) et de 832 dyn.s/cm<sup>5</sup> dans le groupe selexipag (n=29). L'analyse a montré à 17 semaines une augmentation médiane des RVP de 124 dyn.s/cm<sup>5</sup> dans le groupe placebo et une réduction de 166 dyn.s/cm<sup>5</sup> dans le groupe selexipag par rapport à la valeur à l'inclusion. La différence de variation de RVP entre les deux groupes était statistiquement significative (p=0,005) à 17 semaines.

## Critères de jugement secondaires

Le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes était initialement de 410 m dans le groupe selexipag et de 390 m dans le groupe placebo. La variation médiane du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes sur 17 semaines a été de + 25 m pour le groupe selexipag et de + 6 m pour le groupe placebo par rapport à la valeur à l'inclusion.

Trois patients ont été hospitalisés pour aggravation de l'HTAP dont deux dans le groupe placebo.

## 8.1.2 Etude de phase III GRIPHON

### 8.1.2.1 Méthodologie

L'étude GRIPHON<sup>8</sup> est une étude de phase III, dont la méthodologie est décrite dans le tableau 3.

Tableau 3. Méthodologie de l'étude de phase III GRIPHON

Etude GRIPHON	
<b>Dates et lieux</b>	Du 30 décembre 2009 au 27 avril 2014 181 centres dans 39 pays (Asie, Australie, Amérique du Nord et du Sud, Europe dont 6 centres en France)
<b>Schéma</b>	Randomisée en double aveugle, versus placebo
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité d'UPTRAVI sur le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité chez les patients atteints d'HTAP symptomatiques
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	- âge ≥ 18 ans - HTAP symptomatique et documentée (mPAP ≥ 25 mm Hg et RVP ≥ 400 dyn.s/cm <sup>5</sup> ) - HTAP idiopathique, héritable, ou due à des médicaments, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale (shunt gauche-droite corrigé depuis au moins 1 an) ou à une infection VIH - Périmètre de marche au test de 6 minutes (PMT6) : entre 50 et 450 m.
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	- Traitement par epoprostenol ou analogues de la prostacycline reçu ou planifié dans le mois précédent - Traitement par ARE et/ou IPDE-5 dont la dose n'était pas stabilisée depuis au moins trois mois - Réhabilitation cardio-pulmonaire achevée plus de deux mois avant l'inclusion ou prévue - Maladie pulmonaire obstructive ou restrictive modérée à sévère - Insuffisance cardiaque gauche (FEVG < 45 %) - Insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B and C), insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute ou créatinine sérique > 2.5 mg/dL)
<b>Traitements administrés</b>	Les patients ont été randomisés en deux groupes selon un schéma 1:1 pour être traités par : <ul style="list-style-type: none"><li>• selexipag : adaptation individuelle de la posologie maximale tolérée de 200 x2/j à 1600 µg x2/j; la dose atteinte à 12 semaines devait être maintenue pendant les 14 semaines suivantes.</li><li>• Placebo</li></ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité soit : <ul style="list-style-type: none"><li>- décès toutes-causes,</li><li>- hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (signes et symptômes d'insuffisance cardiaque droite),</li><li>- aggravation de l'HTAP nécessitant une transplantation pulmonaire ou une septotomie atriale,</li><li>- instauration d'un traitement parentéral par prostanoloïde ou par oxygénothérapie pour aggravation de l'HTAP</li><li>- progression de la maladie chez les patients initialement en classe II ou III définie par une réduction du PMT6 ≥ 15 % + changement de classe fonctionnelle (augmentation de la sévérité)</li><li>- progression de la maladie chez les patients initialement en classe III ou IV : réduction du PMT6 ≥ 15 % + nécessité d'un traitement additionnel de l'HTAP</li></ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	- variation absolue de PMT6 à 26 semaines - absence d'aggravation de la classe fonctionnelle NYHA à 26 semaines - délai jusqu'au décès ou à l'hospitalisation liés à l'HTAP comme premier événement - délai de survenue du décès toute-cause - variation absolue du score sur l'échelle CAMPHOR <sup>9</sup> (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review)

<sup>8</sup> Sitbon O, Channick R, Chin KM and al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-33.

<sup>9</sup> L'échelle CAMPHOR est un questionnaire divisé en 3 sections : symptômes (sur 25 points), activités (sur 30 points) et qualité de vie (sur 25 points). Un score élevé est associé à une plus grande limitation.

Etude GRIPHON	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Un total de 331 événements était nécessaire pour détecter, avec une puissance de 90 %, un hazard ratio de 0,65 (selexipag versus placebo) sur 3,1 ans avec une durée maximale de l'étude de 4,3 ans et un risque de 0,005 (test bilatéral), ce qui correspond au recrutement de 1150 patients randomisés selon un schéma 1:1.
<b>Analyse statistique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse séquentielle du critère de jugement principal avec test du log rank non stratifié unilatéral et Kaplan Meyer : <ul style="list-style-type: none"> <li>• analyse intermédiaire prévue à 202 événements (<math>\alpha=0,00005</math>)</li> <li>• analyse finale prévue à 332 événements en cas d'analyse intermédiaire non significative (<math>\alpha=0,004991</math>)</li> </ul> </li> <li>Amendement au protocole : les événements survenus avant le 16 août 2011 ont été exclus de l'analyse.</li> <li>- Analyse hiérarchisée du critère principal et des critères secondaires de jugement dans l'ordre suivant : PMT6, absence d'aggravation de la classe fonctionnelle, délai jusqu'au décès lié à l'HTAP ou à l'hospitalisation comme premier événement, délai jusqu'au décès toute cause</li> <li>- Méthode d'imputation des données manquantes seulement pour les critères secondaires</li> <li>- Analyses en sous-groupes, notamment en fonction du traitement à l'inclusion (pas de traitement, monothérapie ARE ou IPDE5, bithérapie) et de la classe fonctionnelle de l'HTAP (I/II ou III/IV).</li> </ul>

Les patients ayant terminé la phase en double aveugle avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de suivi en ouvert pour poursuivre ou instaurer (pour les patients du groupe placebo) leur traitement par selexipag.

### 8.1.2.2 Résultats

Au total, l'étude GRIPHON a inclus 1 156 patients randomisés en deux groupes et 1 152 traités soit par selexipag (n=574) soit par placebo (n=578).

#### ► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement, avec une majorité de femmes (80 %). L'âge moyen des patients était de 48,1 ans ( $\pm 15,4$ ). Le type d'HTAP le plus fréquent chez les patients inclus était une HTAP idiopathique (56,1 %) suivi d'une HTAP associée à une connectivite (28,9 %) et d'une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (9,5 %). Le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion était d'un an.

A l'inclusion, près d'un tiers des patients était traité par une bithérapie par ARE et IPDE-5, le plus fréquemment par l'association du bosentan et du sildénafil (environ 18 %), un autre tiers par un IPDE-5 en monothérapie, majoritairement du sildénafil (29 %) ; enfin, près de 15 % des patients recevaient un ARE en monothérapie, principalement du bosentan (11 %). Environ 20 % des patients n'avaient aucun traitement spécifique à l'inclusion.

Près de la totalité des patients avaient une HTAP en classe fonctionnelle II ou III ; un peu plus de la moitié (52,5 %) avaient notamment une HTAP en classe fonctionnelle III.

#### ► Exposition au traitement

Dans le groupe selexipag, 43 % des patients ont atteint une posologie d'entretien entre 1200 et 1600  $\mu\text{g} \times 2/\text{j}$  (dose individuelle maximale tolérée). Près d'un tiers des patients ont reçu entre 600 et 1000  $\mu\text{g} \times 2/\text{j}$  en posologie d'entretien, et les 23 % restants entre 200 et 400  $\mu\text{g} \times 2/\text{j}$ .

La durée médiane de traitement a été de 63 semaines dans le groupe placebo (allant de 0,7 à 192 semaines) et de 70,7 semaines dans le groupe selexipag (de 0,3 à 217 semaines).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 50 % dans le groupe selexipag et de 57 % dans le groupe placebo, en considérant que :

- l'arrêt était lié à un événement de morbi-mortalité du critère principal pour 27 % des patients du groupe selexipag (n=155) et 42 % du groupe placebo (n=242) ;
- l'arrêt n'était pas lié à ce type d'événement pour 23 % patients du groupe selexipag (n=130) et 15 % du groupe placebo, et était le plus fréquemment dû à un événement indésirable : 14 % dans le groupe selexipag et 7 % dans le groupe placebo.

#### ► Efficacité sur le critère de jugement principal

En termes de critère de jugement principal, l'analyse a montré une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité par rapport au placebo (HR=0,61 ; IC 99 % :

[0,46;0,81] ;  $p < 0,0001$ ). Les pourcentages de survenue de chaque événement constitutifs du critère principal sont présentés dans le tableau 4.

Le premier événement survenu ayant été rapporté le plus fréquemment a été l'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP, c'est-à-dire avec signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, suivi de la progression de l'HTAP fondée sur le périmètre de marche au test de marche de six minutes et le changement de classe fonctionnelle ou la nécessité d'un traitement additionnel.

#### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées et ont montré des résultats homogènes de l'effet thérapeutique en fonction de la nature du traitement à l'inclusion sur le critère de jugement principal.

Ces analyses suggéraient une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité seulement lorsque le patient était traité à l'inclusion par IPDE-5 en monothérapie, dans le groupe selexipag par rapport au groupe placebo.

Le laboratoire a fourni une analyse *a posteriori* dans le sous-groupe des patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III, initialement traités par ARE et IPDE5 et représentant 22 % de la population incluse.

Ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

#### ► Efficacité sur les critères de jugement secondaires

En termes de critère de jugement secondaires, une différence du périmètre de marche médian de 12 mètres a été retrouvée par rapport au placebo au test de marche de six minutes ( $p = 0,003$ ). Aucune différence en termes de pourcentage de patients n'ayant pas rapporté d'aggravation de l'HTAP n'a été démontrée. Considérant les règles d'analyse hiérarchisée, les résultats d'analyse des critères de jugement secondaires suivants ne peuvent être pris en compte.

Tableau 4. Résultats d'efficacité du selexipag versus placebo dans l'étude GRIPHON.

Critères de jugement	selexipag (n=574)	placebo (n=582)
<b>Critère de jugement principal : survenue du premier événement de morbi-mortalité</b>		
Patients ayant eu un événement, <i>n</i> (%)	140 (24,4)	212 (36,4)
Premier événement survenu, <i>n</i> (%)		
- décès toutes causes,	25 (4,4)	16 (2,7)
- hospitalisation pour aggravation de l'HTAP,	71 (12,4)	96 (16,5)
- aggravation de l'HTAP nécessitant une transplantation pulmonaire ou une atriaseptotomie,	1 (0,2)	2 (0,3)
- instauration d'un traitement parentéral par prostanoloïde ou par oxygénothérapie pour aggravation de l'HTAP	11 (1,9)	14 (2,4)
- progression de la maladie	32 (5,6)	84 (14,4)
HR	0,61	
IC 99 %	[0,46;0,81]	
<i>p</i>	<0,0001	
<b>Critères de jugement secondaires</b>		
Périmètre de marche au test des 6 minutes		
A l'inclusion, médiane (min-max)	376 (90-482)	369 (50-515)
A 26 semaines, médiane (min-max)	370 (0-617)	346 (0-650)
Données manquantes, <i>n</i> (%)	114 (19,9)	136 (23,4)
Variation entre l'inclusion et la dernière visite (26 semaines), médiane (min-max)	4 (-448-260)	-9 (-438-262)
<i>p</i> (ANCOVA)	0,003	
Patients sans aggravation de la classe fonctionnelle à 26 semaines, <i>n</i> (%)	444 (77,8)	430 (74,9)
Classe I	4 (100,0)	4 (80,0)
Classe II	214 (78,1)	204 (80,0)
Classe III	226 (77,1)	222 (70,7)
<i>p</i> (Cochran-Mantel-Haenszel)	0,28	
Décès toutes causes, <i>n</i> (%)	100 (17,4)	105 (18,0)
Dont décès liés à l'HTAP*	70 (12,2)	83 (14,3)

\* nombre total de décès sur la période de l'étude



## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire CAMPHOR sur un sous-groupe de patients de l'étude représentant 42 % du total des patients, ce questionnaire n'étant pas validé dans tous les pays participants. Les résultats de l'analyse suggèrent une absence de variation du score CAMPHOR à 26 semaines dans chaque sous-groupe issu des groupes placebo et selexipag respectivement.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### *8.3.1.1 Etude de phase II NS-304/-02*

Au total, 33 patients ont reçu au moins une dose de selexipag dans cette étude, et 10 patients ont reçu un placebo.

Tous les patients du groupe placebo et 31 des 33 patients du groupe selexipag ont rapporté un événement indésirable. La majorité de ces événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Il s'agissait principalement de :

- céphalées : 2 patients sur 10 dans le groupe placebo et 22 sur 33 du groupe selexipag (67 %) ;
- douleurs de la mâchoire ou douleurs des extrémités : 36 % et 30 % des patients du groupe selexipag uniquement ;
- nausées : 27 % des patients du groupe selexipag uniquement.

#### *8.3.1.2 Etude de phase III GRIPHON*

Au total, 575 patients ont reçu au moins une dose de selexipag et 577 ont reçu un placebo.

La majorité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (97 à 98 % des patients selon le groupe) ; il s'agissait principalement de :

- céphalées : 65 % dans le groupe selexipag et 33 % dans le groupe placebo ;
- diarrhées : 42 % versus 19 % ;
- nausées : 34 % versus 19 % ;
- douleurs de la mâchoire : 28 % versus 7 % ;
- vomissements : 18 % versus 9 % ;
- douleurs des extrémités : 17 % versus 8 %.

Les événements indésirables ont été imputés au traitement pour 89,6 % des patients du groupe selexipag et 56,7 % des patients du groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave a été de 44 % dans le groupe selexipag et 47 % dans le groupe placebo ; il s'agissait notamment de pneumonie (3 % du groupe selexipag et 4,3 % du groupe placebo), de dyspnée (3 % versus 2,3 %), et d'une syncope (1,7 % versus 3,5 %).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, le plus fréquemment des céphalées ou des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées), a été de 14 % dans le groupe selexipag et de 7 % dans le groupe placebo.

Parmi les événements indésirables d'intérêt potentiel, ont été rapportés :

- une syncope chez 6 % des patients sous selexipag et chez 9 % des patients sous placebo ;
- des saignements majeurs (adjudiqués par un comité indépendant selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis) chez 2 % des patients de chaque groupe ;

- une diminution moyenne du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale entraînant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL chez 9 % des patients traités par selexipag et chez 5 % des patients recevant le placebo ;
- une anémie chez 8 % des patients du groupe selexipag et 5 % des patients sous placebo ;
- une hyperthyroïdie chez 2 % des patients du groupe selexipag uniquement ;
- une hypotension artérielle chez 5 % des patients sous selexipag et 3 % des patients sous placebo ;
- des tachycardies sinusales chez 11 % des patients du groupe selexipag et de 9 % des patients du groupe placebo ; il est à noter qu'une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque, de 3-4 bpm a été observée 2 à 4 heures après la prise.

### 8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques, selon leur fréquence, ont été les suivants :

- très fréquents ( $\geq 10\%$ ) : céphalées, bouffées vasomotrices, rhinopharyngite (d'origine non infectieuse), diarrhées, vomissements, nausées, douleurs de la mâchoire, myalgies, arthralgies, douleurs des extrémités ;
- fréquents ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) : anémie, diminution du taux d'hémoglobine, hyperthyroïdie, diminution de la TSH, diminution de l'appétit, perte de poids, hypotension artérielle, congestion nasale, douleurs abdominales, rash cutané, urticaire, érythème, douleurs ;
- peu fréquent : ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1\%$ ) : tachycardie sinusale.

### 8.3.3 Plan de Gestion des Risques

Les risques identifiés pour UPTRAVI dans la dernière version du Plan de Gestion des Risques de janvier 2016 et impliquant un suivi, sont les suivants :

- risques importants identifiés : hypotension, anémie ;
- risques importants potentiels : œdème pulmonaire lié à une maladie veino-occlusive pulmonaire, hyperthyroïdie, événements cardiovasculaires majeurs, insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë, saignements, cancers cutanés dus à la lumière, non mélanomiques, effets ophtalmologiques liés au système vasculaire rétinien, effets gastro-intestinaux secondaires à une invagination intestinale (ileus ou obstruction), erreur médicamenteuse, utilisation hors AMM ;
- informations manquantes : utilisation pédiatrique, utilisation chez les patients âgés de plus de 75 ans, grossesse et allaitement, insuffisance hépatique sévère, dialyse, utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du UGT1A3 et UGT2B7 ou avec des inducteurs du UGT1A3 et UGT2B7, utilisation concomitante avec des substrats du CYP3A4 et du CYP2C9 intestinaux.

### 8.3.4 Données issues des PSUR et analyse du PRAC

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 21 décembre 2015 au 20 décembre 2016.

Au cours des études cliniques, 1 779 sujets (patients et volontaires sains) ont été exposés au selexipag. L'exposition cumulée mondiale à UPTRAVI après sa commercialisation a été estimée à 2 964 patients (401 dans l'Union européenne, 2 477 aux Etats-Unis, 86 dans le reste du monde (dont 12 au Japon)) entre le 21 décembre 2015 et le 20 décembre 2016.

En France, cinq décès survenus pendant la phase d'adaptation posologique ont été déclarés à l'ANSM (PSUR n°2). L'ANSM a saisi le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée de façon coordonnée.

A titre de précaution, dans l'attente des résultats des investigations nationales et européennes, et après échanges avec le centre national de référence du réseau national de prise en charge de l'HTAP, l'ANSM a publié en janvier 2017 un point d'information sur son site et a envoyé un courrier aux prescripteurs. A titre de précaution, l'ANSM a demandé aux prescripteurs de ne pas instaurer de nouveaux traitements par selexipag, de réévaluer le bien fondé et la bonne tolérance de la poursuite des traitements en cours par selexipag et d'apprécier la nécessité d'un éventuel suivi rapproché des patients traités et de respecter les contre-indications et mises en garde mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Après analyse, le PRAC a conclu que l'ensemble des données examinées ne suggéraient pas une surmortalité avec l'utilisation d'UPTRAVI comparativement aux autres spécialités utilisées dans le traitement oral de l'HTAP. Il précise aux prescripteurs que le selexipag peut continuer à être utilisé dans les conditions de l'AMM. Le PRAC considère toujours qu'aucune action réglementaire n'est nécessaire à ce stade et souligne que ce médicament reste néanmoins sous surveillance et que toute nouvelle donnée de sécurité issues d'essais cliniques ou de notifications de pharmacovigilance devra faire l'objet d'une étude approfondie.

L'ANSM a donc levé les recommandations formulées en janvier 2017, à titre de précaution, concernant UPTRAVI, et considéré que les instaurations de traitement avec UPTRAVI dans le traitement de certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire pouvaient reprendre.

## 08.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM à UPTRAVI le 21 mars 2016 dans l'indication suivante :

« Traitement au long cours des patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héritable, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale simple corrigée, en classe fonctionnelle OMS III et insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) associé à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) ».

Au total, 30 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, sur 34 demandes.

### **Données recueillies à la visite d'instauration**

La majorité des patients inclus était des femmes (63 %), et l'âge moyen de ces patients était de  $56,7 \pm 15,8$  ans, avec un âge minimal de 30 ans et un âge maximal de 79 ans. Environ 43 % des patients étaient initialement traités par bosentan/tadalafil, 33 % par bosentan/sildénafil et 20 % par ambrisentan/tadalafil.

Plus de la moitié des patients avaient une HTAP idiopathique. Le délai moyen entre le diagnostic de l'HTAP et la demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte était de  $4,52 \pm 3,42$  ans (0,3 à 10,9 ans).

Les résultats du dernier test de marche de 6 minutes disponibles (n=23) montraient une distance parcourue moyenne de  $335,0 \pm 134,8$  mètres, avec un minimum de 84 mètres et un maximum de 620 mètres. Le test de marche de 6 minutes avait été réalisé en moyenne  $2,5 \pm 3,6$  mois avant la visite d'initiation de traitement, avec un délai maximal de 14 mois et un délai minimal de 0 mois.

### **Données recueillies au cours du suivi**

Les données de suivi ne sont disponibles que pour un nombre très limité de patients et ne sont pas présentées, en l'absence d'interprétation possible.

Il est toutefois à noter que 14 patients ont rapporté au moins un événement indésirable, pour un total de 49 événements indésirables dont 42 ont été considérés comme liés au traitement, principalement des diarrhées (n=6) et vomissements (n=4), des céphalées (n=8) et une intolérance au médicament (n=4). Parmi ces 42 événements indésirables, 15 ont été considérés comme graves. Trois patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable (troubles digestifs invalidants, déshydratation associée à une insuffisance rénale aiguë, céphalées sévères). Un décès non lié au traitement par UPTRAVI a été rapporté.

Cette ATU a pris fin au 19 septembre 2016, avec la mise à disposition d'UPTRAVI dans le cadre de la procédure post-ATU.

### **Programme post-ATU**

Cette mise à disposition était associée de façon optionnelle à un programme d'accompagnement des patients lors de la période d'adaptation posologique (intitulé Programme Start-Up) sous forme d'appels téléphoniques planifiés. De septembre 2016 à avril 2017, 16 centres participants ont inscrit 50 patients dont 41 avaient une HTAP en classe fonctionnelle III et 44 patients recevaient un traitement par un ARE et un iPDE-5 initialement (6 patients étaient en monothérapie).

A la date du 26 avril 2017, 37 patients sur 50 avaient atteint la dose d'entretien. A l'inscription, les médecins ont déclaré avoir prescrit au moins un traitement antalgique pour 34 patients, un antidiarrhéique pour 30 patients et un antiémétique pour 26 patients au cours de cette phase d'adaptation posologique. Huit patients ont interrompu leur traitement avant d'avoir atteint la dose d'entretien et quatre patients sont décédés.

Pour les 37 patients ayant atteint la dose individuelle d'entretien :

- 15 ont atteint une dose comprise entre 1 200 µg x 2/j et 1 600 µg x 2/j,
- 17 une dose comprise entre 600 µg x 2/j et 1 000 µg x 2/j,
- 5 une dose comprise entre 200 µg x 2/j à 400 µg x 2/j.

## **08.5 Résumé & discussion**

La demande d'inscription des spécialités UPTRAVI repose principalement sur les données d'une étude de phase III (GRIPHON) ayant évalué l'efficacité du selexipag versus placebo selon un critère composite, à savoir le délai de survenue du premier des événements suivants :

- décès toutes-causes,
- hospitalisation pour aggravation de l'HTAP,
- aggravation de l'HTAP nécessitant une transplantation pulmonaire ou une septotomie atriale,
- nécessité d'un traitement parentéral par prostanoïde ou par oxygénothérapie,
- progression de la maladie (réduction du périmètre de marche et/ou changement de classe fonctionnelle OMS et/ou nécessité d'ajout d'un traitement de l'HTAP).

Cette étude a inclus 1 152 patients atteints d'HTAP, principalement en classe fonctionnelle II et III, qui ont été traités soit par selexipag (n=574) soit par placebo (n=578), sur une durée médiane de traitement d'environ 17 et 15 mois respectivement. A l'inclusion, un tiers des patients était traité par bithérapie ARE/IPDE-5, un autre tiers par IPDE-5 seul, et près de 15 % par ARE seul.

En dehors des arrêts liés aux événements du critère principal, 23 % patients du groupe selexipag et 15 % du groupe placebo ont interrompu le traitement.

Le risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité (critère principal de jugement) a été réduit par rapport au placebo (HR=0,61 ; IC 99 % : [0,46;0,81]). 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 basée sur les sous-critères cités ci-dessus.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées et ont montré des résultats homogènes de l'effet thérapeutique en fonction de la nature du traitement à l'inclusion sur le critère de jugement principal.

En termes de critère de jugement secondaires, une différence, faible, de 12 mètres sur le périmètre de marche médian 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.

Les données de qualité de vie, recueillies dans un effectif réduit de patients (42% des patients inclus) ne montre pas d'effet du selexipag sur la qualité de vie, par rapport au placebo.

Le laboratoire a également fourni les données d'une étude de phase II ayant inclus 43 patients, destinée à évaluer l'efficacité du selexipag sur les paramètres hémodynamiques (résistances vasculaires pulmonaires) pendant 17 semaines versus placebo, en l'absence de démonstration d'une corrélation avec l'amélioration clinique du patient sous selexipag.

En termes de tolérance, presque tous les patients inclus dans ces études ont rapporté des événements indésirables. Il s'agissait principalement d'événements indésirables liés à la voie d'action de la prostacycline : céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleurs de la mâchoire et des extrémités. Parmi les événements indésirables d'intérêt, ont été rapportées des hyperthyroïdies, des hypotensions artérielles, et des tachycardies sinusales, impliquant une surveillance et/ou des contre-indications (cf. RCP).

### **Remarques :**

A la différence des autres médicaments utilisant la voie de la prostacycline (analogues de la prostacycline), les spécialités UPTRAVI ont l'AMM à partir de la classe II de l'HTAP et non à partir de la classe III et s'administrent par voie orale et non par voie injectable.

La prescription d'UPTRAVI nécessite un protocole de montée de doses sur environ 3 mois avant d'atteindre la dose maximale individuelle tolérée. La posologie maximale n'a par ailleurs pu être atteinte que pour 50 % des patients de l'étude phase II et 43 % des patients de l'étude de phase III, compte tenu notamment des effets indésirables.

La demande d'inscription d'UPTRAVI repose sur une étude de morbi-mortalité versus placebo qui a conclu en faveur du selexipag sur un critère de jugement combiné associant des éléments de pertinence clinique différente. Cependant ce résultat repose principalement sur les sous-critères suivants comme premier événement :

- la progression de l'HTAP qui a concerné environ 6 % des patients sous selexipag et 14 % des patients sous placebo ; pour rappel, ce sous-critère se basait sur le périmètre de marche et la dégradation de la classe fonctionnelle ou la nécessité d'un traitement additionnel de l'HTAP,
- les hospitalisations pour aggravation de l'HTAP qui incluaient comme motif les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque droite et qui survenaient pour 12,5 % des patients sous selexipag contre 16,5 % des patients sous placebo.

Ces données suggéraient l'absence de différence en termes de mortalité observée dans le critère de jugement principal combiné par rapport au placebo de même que pour les critères secondaires de mortalité toute-cause ou liée à l'HTAP en fin d'étude, ainsi que pour le nombre total d'hospitalisations.

En ce qui concerne la sous-population des 22 % de patients issus de cette étude et traités par bithérapie ARE/IPDE-5 pour une HTAP de classe fonctionnelle III, les données disponibles sont issues d'une analyse en sous-groupe effectuée a posteriori et ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

Les données concernant la qualité de vie, qui est particulièrement altérée dans cette maladie, ne sont disponibles que pour 40 % des patients de l'étude et sont difficilement interprétables.

La toxicité de l'association du selexipag aux autres médicaments de l'HTAP (ARE et IPDE-5) a été importante, avec notamment la survenue plus fréquente d'arrêt du traitement sous selexipag en lien avec des événements indésirables graves.

Compte tenu des données d'efficacité (étude versus placebo sur un critère de jugement composite de morbi-mortalité, associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la progression de l'HTAP, sans différence observée en termes de mortalité), de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact d'UPTRAVI sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, UPTRAVI n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

## **08.6 Programme d'études**

Deux études de sécurité post-AMM sont prévues dans le cadre du plan de gestion des risques.

Une étude randomisée en double-aveugle de phase IIIb (étude TRITON, AC-065A308) dont l'objectif est notamment de comparer l'efficacité sur les RVP à 26 semaines et la tolérance d'une trithérapie de 1<sup>ère</sup> intention (macitentan, tadalafil et selexipag) à une bithérapie de 1<sup>ère</sup> intention

(macitentan et tadalafil), est en cours de recrutement. La date de fin présumée de l'étude est décembre 2019. La Commission sera attentive aux résultats de cette étude.

L'efficacité et la tolérance d'UPTRAVI fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique comportant deux études en double aveugle, randomisées versus placebo, incluant des enfants et adolescents de 7 à 17 ans.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Outre la combinaison de plusieurs médicaments spécifiques et d'interventions chirurgicales, la prise en charge thérapeutique de l'HTAP comprend des mesures générales (activités sportives lorsqu'elle est possible, prévention des infections), et des traitements 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 5).

Les traitements spécifiques recommandés dans l'HTAP de classe I à III avec vasoréactivité artérielle sont les inhibiteurs calciques<sup>2</sup>.

En cas de non vasoréactivité artérielle pulmonaire ou d'échec des inhibiteurs calciques, le traitement fait appel aux classes de médicament suivantes, regroupées selon leurs similitudes dans les mécanismes et voies d'action :

- aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan, ambrisentan, macitentan,
- aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPD5) et stimulateurs de la guanylate cyclase (SGC) : sildenafil, tadalafil, riociguat,
- aux analogues de la prostacycline (AP) : epoprostenol, tréprostiniol, iloprost.

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. L'ESC et l'ERS (*European Society of Cardiology* et *European Respiratory Society*) recommandent certaines associations<sup>2</sup>.

Lorsque l'HTAP n'est pas suffisamment contrôlée par une bithérapie, l'ajout d'analogues de la prostacycline à un ARE et un IPDE-5 est envisagé.

La réponse au traitement de l'hypertension pulmonaire est évaluée en fonction de la régression des symptômes et signes cliniques, de l'augmentation du test de marche sur 6 minutes (>380 ou 440m), du retour à une classe fonctionnelle I à II, de la normalisation des paramètres hémodynamiques et échographiques, du taux de NT-proBNP, ainsi que d'une consommation d'oxygène maximale >15mL/min/kg<sup>2,10</sup>. L'amélioration de ces paramètres serait associée à une meilleure qualité de vie.

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 intention<sup>2</sup>.

Compte tenu de leur utilisation requise en association aux autres médicaments de l'HTAP qui, d'une part, entraîne la survenue plus importante d'effets indésirables liés à la vasodilatation, et, d'autre part, n'a pas fait l'objet d'une démonstration de réduction de mortalité par rapport au placebo, les spécialités UPTRAVI ne peuvent être prescrites que chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une bithérapie par antagoniste du récepteur de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase-5, dans le cadre d'une trithérapie avec ces deux molécules.

---

<sup>10</sup> McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;25 Suppl:D73-81.

Dans cette population, la Commission recommande qu'UPTRAVI soit utilisé uniquement en seconde intention, chez les patients ne pouvant recevoir un analogue de la prostacycline administré par voie injectable qui est la seule forme ayant fait démonstration de son efficacité sur la mortalité.

Les spécialités UPTRAVI n'ont pas de place chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle II ou une HTAP en classe fonctionnelle III contrôlée par un antagoniste du récepteur de l'endothéline et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase-5.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) de groupe 1 sont des maladies pulmonaires rares, pouvant engager le pronostic vital, caractérisées par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et aboutir 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 et altèrent la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Considérant les seules données cliniques disponibles versus placebo, fondées sur un critère de jugement combiné associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude GRIPHON), de l'absence de différence observée en termes de mortalité et des effets indésirables associés à l'utilisation du sélexipag en trithérapie, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, qui sont les spécialités indiquées dans l'HTAP.

► Compte tenu de leur utilisation requise en association aux autres médicaments de l'HTAP qui, d'une part, entraîne la survenue plus importante d'effets indésirables liés à la vasodilatation, et, d'autre part, n'a pas fait l'objet d'une démonstration de réduction de mortalité par rapport au placebo, les spécialités UPTRAVI ne peuvent être prescrites que chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une bithérapie par antagoniste du récepteur de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase-5, dans le cadre d'une trithérapie avec ces deux molécules.

Dans cette population, la Commission recommande qu'UPTRAVI soit utilisé uniquement en seconde intention, chez les patients ne pouvant recevoir un analogue de la prostacycline administré par voie injectable qui est la seule forme ayant fait démonstration de son efficacité sur la mortalité.

Les spécialités UPTRAVI n'ont pas de place chez les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle II ou une HTAP en classe fonctionnelle III contrôlée par un antagoniste du récepteur de l'endothéline et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase-5.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'HTAP,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin identifié (étude versus placebo sur un critère de jugement composite de morbi-mortalité, associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la progression de l'HTAP ou les hospitalisations pour aggravation, sans différence observée en termes de mortalité),
- l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie bien que cet agoniste du récepteur de la prostacycline soit administré par voie orale

les spécialités UPTRAVI ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par UPTRAVI est :

- faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, 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,
- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM, à savoir :
  - o dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II,
  - o 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.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**10.2.1** Traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, 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

Compte-tenu :

- des seules données cliniques disponibles versus placebo, associé ou non à un ARE et/ou un IPDE-5, en l'absence de comparaison à un analogue de la prostacycline injectable en trithérapie alors que cela était possible,
- de données fondées sur un critère de jugement combiné associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude GRIPHON),
- 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 effets indésirables liés à l'association de plusieurs vasodilatateurs,
- en l'absence de donnée robuste de qualité de vie,
- et au regard du besoin médical partiellement couvert par les analogues de la prostacycline injectables,

la Commission considère qu'UPTRAVI, en association à un ARE et un IPDE-5, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, 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.

**10.2.2** Traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II, et 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.

Sans objet.

## 010.3 Population cible

La population cible d'UPTRAVI correspond aux patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle III et insuffisamment contrôlée par une bithérapie par antagoniste des récepteurs de l'endothéline et inhibiteur de la phosphodiesterase-5.

En France en 2011, selon le registre national de l'hypertension pulmonaire, 3 193 patients étaient déclarés et traités pour une HTAP. En considérant qu'environ 60 % seraient en classe



fonctionnelle III, selon une analyse du registre publiée en 2006, le nombre de patients concernés serait de 1 915<sup>11</sup>.

En l'absence de données robustes et récentes disponibles, ce nombre ne peut être actualisé, de même que celui du nombre de patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie par antagoniste des récepteurs de l'endothéline et inhibiteur de la phosphodiesterase-5 estimé.

**La population cible d'UPTRAVI est estimée au maximum à 1 900 patients. Il s'agit d'une surestimation compte tenu de son utilisation recommandée en trithérapie en seconde intention chez les patients dont l'HTAP n'est pas contrôlée par une bithérapie par ARE/IPDE-5 et n'ayant pas accès aux analogues de la prostacycline injectables.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres indications de l'AMM, à savoir :**

- 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.

---

<sup>11</sup> Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(9):1023-30.