

ANNEXE AVIS N° 2016.0067/SEM DU 23 NOVEMBRE 2016

**IDENTIFICATION DES ALTERNATIVES POUR UN MEDICAMENT
POST-ATU, PRE-INSCRIPTION**

UPTRAVI 200 microgrammes, comprimés pelliculés

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

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

UPTRAVI 400 microgrammes, comprimés pelliculés

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

UPTRAVI 800 microgrammes, comprimés pelliculés

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

UPTRAVI 1000 microgrammes, comprimés pelliculés

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

UPTRAVI 1200 microgrammes, comprimés pelliculés

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

UPTRAVI 1400 microgrammes, comprimés pelliculés

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

UPTRAVI 1600 microgrammes, comprimés pelliculés

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

Laboratoire ACTELION PHARMACEUTICALS

DCI	selexipag
Code ATC (2016)	B01AC27 (antithrombotique)
Motif de l'examen	Identification des alternatives d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, conformément à l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale
Indication validée par l'AMM	« 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). » »
Indication définie dans l'ATU de cohorte	« UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héréditaire, associée à une connectivité 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). »
--	---

01 CONTEXTE

Les spécialités UPTRAVI (séléxipag) faisaient l'objet d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante :

« UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héritable, associée à une connectivité 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). »

Ces spécialités ont obtenu l'AMM en date du 12 mai 2016, dans l'indication suivante :

« 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 héritables, des HTAP associées à une connectivité et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée (voir rubrique 5.1 du RCP). »

L'ANSM a saisi la HAS le 9 novembre 2016 afin qu'elle identifie, le cas échéant, les alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES N'AYANT PAS FAIT L'OBJET D'UNE ATU

Les indications de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités UPTRAVI (selexipag) qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte sont :

- En association thérapeutique chez les patients adultes :
 - o insuffisamment contrôlés par une monothérapie par antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) ou par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5), pour une HTAP en classe fonctionnelle II ou III,
 - o insuffisamment contrôlés par une bithérapie ARE/IPDE-5, pour une HTAP en classe fonctionnelle II,
- En monothérapie chez les patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II ou III, qui ne peuvent pas être traités par ARE ou IPDE-5.

03 ALTERNATIVES DISPONIBLES

En bithérapie avec un ARE ou un IPDE, les alternatives sont :

- les ARE en cas de bithérapie envisagée avec un IPDE5,
- les IPDE-5 en cas de bithérapie envisagée avec un ARE,
- les analogues de la prostacycline (uniquement dans l'HTAP en classe III),
- le riociguat (uniquement en cas de bithérapie envisagée avec un ARE).

En trithérapie avec ARE et un IPDE-5, il n'existe pas d'alternatives ayant l'AMM pour l'HTAP en classe fonctionnelle II. Toutefois le recours à une trithérapie en classe fonctionnelle II peut être discuté¹.

En monothérapie lorsque les patients ne peuvent être traités par ARE ou IPDE-5, les alternatives 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.

Pour rappel, ADEMPAS (riociguat) a l'AMM dans l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III mais n'est pas pris en charge dans ces indications.

Les alternatives sont présentées dans le tableau ci-dessous.

¹ 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.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline					
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.	5 janv. 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) GSK	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.	5 janv. 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 Pharmac. 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)	2 déc. 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 ^{er} 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
Inhibiteurs de la phosphodiesterase					
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.	5 janv. 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 : <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'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)
Stimulateurs de la guanylate cyclase					
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
Analogues de la prostacycline					
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) GSK	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 connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.	Oui (Coll)
VELETRI (époprosténol) Actelion Pharma. France	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) 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)

1
2

1

2 **04 CONCLUSIONS**

3 **Considérant l'ensemble de ces informations, le Collège de la HAS conclut que :**

4

5 **►** Dans les indications validées par l'AMM qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire
6 d'utilisation décrites au paragraphe 02, **il existe des alternatives thérapeutiques** prises en
7 charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

8