



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Juillet 2015

Médicament	Macitentan (Opsumit) (comprimés pelliculés de 10 mg)
Indication	<p>Macitentan (Opsumit) est indiqué pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, de groupe I selon la classification de l'OMS) afin de réduire la morbidité chez les patients présentant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III selon la classification de l'OMS, dont l'origine est idiopathique, héréditaire ou associée à une maladie du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale.</p> <p>Le macitentan est efficace en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs de la PDE5.</p>
Demande d'inscription	Inscrire sur la liste de la même manière que Tracleer (bosentan)
Fabricant(s)	Actelion Pharmaceutiques Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'attention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, aussi classifiée sous le nom d'hypertension pulmonaire [HP] de groupe 1) est une maladie rare, handicapante, progressive et mortelle de la vascularisation pulmonaire qui se caractérise par une prolifération vasculaire et un remodelage des petites artères pulmonaires¹. L'HTAP se définit par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM) ≥ 25 mm Hg et par une pression pulmonaire d'occlusion ≤ 15 mm Hg². Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner une insuffisance cardiaque droite et un décès prématuré¹.

Avant l'existence des traitements médicamenteux pour l'HTAP, la durée médiane de survie était de 2,8 ans, avec des taux de survie de 68 %, 48 % et 34 % à un, trois et cinq ans après le diagnostic, respectivement^{3,4}. L'arrivée d'une thérapie avancée pour l'HTAP a permis d'améliorer la survie des patients, la survie moyenne actuelle après le diagnostic chez l'adulte pouvant atteindre de cinq à sept ans⁵⁻⁷. Des données récentes issues d'un registre américain portant sur la survie des patients atteints d'HTAP idiopathique (HTAPI) ou familiale (HTAPF), les deux plus importants sous-groupes de l'HTAP, estiment les taux de survie après un, trois, cinq et sept ans à 85 %, 68 %, 57 % et 49 %, respectivement⁸.

Santé Canada a approuvé huit options de traitement couvrant quatre classes différentes de médicaments pour l'HTAP de groupe 1, selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) :

- Les prostanoides (époprosténol, tréprostinil)
- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) (bosentan, ambrisentan, macitentan)
- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (sildénafil, tadalafil)
- Le stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) (riociguat).

Le macitentan est un ARE actif puissant, non peptidique, administré par voie orale qui agit à la fois sur le récepteur de l'endothéline ETa et le récepteur de l'endothéline ETb. Au Canada, le macitentan est indiqué pour le traitement à long terme de l'HTAP de groupe I de l'OMS afin de réduire la morbidité chez les patients présentant une HTAP de classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, dont l'origine est idiopathique, héréditaire ou associée à une maladie du tissu conjonctif ou à une cardiopathie congénitale. Le macitentan se présente sous forme de comprimés pelliculés de 10 mg et doit être administré par voie orale à une dose de 10 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture.

L'objectif du présent examen est d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs du macitentan (Opsumit) en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments pour le traitement des patients atteints d'HTAP de groupe I de l'OMS et présentant une CF II ou III de l'OMS.

Résultats et interprétation

Études incluses

Les preuves recensées pour les besoins de cet examen sont issues d'une étude de phase 3, SERAPHIN (Study With an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome), laquelle représentait un essai événementiel randomisé, à double insu, contrôlé contre placebo chez des patients atteints d'HTAP symptomatique. L'objectif de l'étude était de démontrer la capacité de réduction du risque de morbidité et de mortalité du macitentan. Un total de 742 patients présentant une CF II ou III de l'OMS ont été répartis aléatoirement en trois groupes selon un ratio 1:1:1 pour recevoir le macitentan 3 mg par voie orale une fois par jour, le macitentan 10 mg par voie orale une fois par jour ou le placebo. La durée moyenne du traitement de l'étude était de 96,2 semaines. Il est

à noter que la seule dose approuvée par Santé Canada pour le traitement de l'HTAP est de 10 mg par jour et, par conséquent, les données relatives à la dose de 3 mg une fois par jour ne figurent pas dans cet examen.

Les caractéristiques démographiques et de référence étaient généralement équilibrées entre les groupes. La majorité des patients dans la population de l'essai SERAPHIN étaient des femmes (77 %), d'origine caucasienne (55 %), dont l'âge était compris entre 18 et 64 ans (83 %), et qui présentaient une HTAPI (55 %) avec des symptômes d'insuffisance cardiaque correspondant à une CF II (52 %) et III (46 %) de l'OMS. Environ 12 % des patients dans chaque groupe ont été recrutés dans des centres d'Amérique du Nord. En ce qui concerne le traitement de référence pour l'HTAP, la population de patients dans l'étude SERAPHIN était composée de 36 % de patients naïfs de tout traitement et de 64 % de patients ayant reçu un inhibiteur de la PDE5 (61,4 %) ou des prostanoïdes non injectables (5,4 %).

Le résultat d'efficacité primaire de l'étude SERAPHIN correspondait au délai du premier événement de morbidité ou de mortalité, considéré comme étant le temps écoulé entre le début du traitement et le premier événement, soit la mortalité toutes causes confondues, la transplantation pulmonaire combinée à la septostomie atriale, l'amorce d'un traitement de prostanoïdes par voie intraveineuse ou sous-cutanée ou l'aggravation de l'HTAP. Les événements au point d'arrêt primaire ont été examinés et évalués à l'insu par les membres du Comité d'événements cliniques (CEC).

Les résultats secondaires — notamment, la distance parcourue après une marche de six minutes (6MWD) et la proportion de patients présentant une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS — ont été évalués à partir du début du traitement jusqu'au mois six. Les points d'arrêt relatifs à la mortalité (décès ou hospitalisations à la suite d'une HTAP) ont été analysés jusqu'à une période de sept jours après la fin du traitement. Les autres résultats, comme l'indice de dyspnée de l'échelle de Borg, l'hémodynamique pulmonaire et la qualité de vie, ont été évalués de manière exploratoire. Les données sur l'innocuité comprenaient les événements indésirables habituels (EI), les événements indésirables graves (EIG), les abandons pour cause d'événements indésirables (ACEI) et les décès survenus jusqu'à 28 jours après la fin du traitement.

L'étude SERAPHIN représentait le premier essai clinique randomisé à double insu à long terme (plus de trois ans) mené sur un vaste échantillon (N = 742) et utilisant un résultat primaire cliniquement significatif (c'est-à-dire, le délai d'aggravation clinique). De nombreuses autres études sur les médicaments indiqués pour le traitement de l'HTAP portaient sur des échantillons beaucoup plus petits (N = 22 à 443), étaient réalisées sur une période plus courte (8 à 16 semaines) et utilisaient l'amélioration de la distance parcourue après une marche de six minutes (un résultat de substitution de pertinence clinique incertaine quant à l'HTAP) comme résultat primaire. Les principales limitations, cependant, incluent la grande proportion quelque peu différentielle de patients ayant abandonné l'étude (22,0 % pour le placebo, 16,9 % pour le macitentan). La plupart des abandons (17,6 % pour le placebo, 14,0 % pour le macitentan) étaient attribuables à la mortalité et probablement censurés si on en juge par le résultat primaire du délai des événements. Toutefois, la perte différentielle jusqu'au suivi (2,8 % contre 0,8 %) est une source potentielle de biais, bien que les proportions globales soient minimales et n'aient peut-être pas influé sur les résultats de l'étude. Il est également possible que le taux élevé d'abandons ait nui à la validité des résultats secondaires, notamment la variation observée de la CF de l'OMS et de la 6MWD du début du traitement jusqu'au mois six, les données manquantes ayant été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée. L'étude SERAPHIN incluait des patients âgés de 12 ans et plus. Toutefois, les sujets âgés de 12 ans à 17 ans ou de 65 ans et plus

représentaient une proportion minimale de la population étudiée (< 3 % et < 14 %, respectivement). Par conséquent, les effets cliniques dans ces groupes d'âge restent à déterminer.

Effacité

Le délai du premier évènement de morbidité ou de mortalité du macitentan 10 mg était significativement plus long sur le plan statistique comparativement au placebo pendant toute la durée du traitement jusqu'à une période de 36 mois. Le rapport de risque était de 0,547 (intervalle de confiance à 97,5 % [IC] de 0,39 à 0,76; $P < 0,0001$) comparativement au placebo. Cette différence était principalement due à des taux plus faibles d'aggravation de l'HTAP (24,4 % contre 37,3 %) et à l'amorce des prostanoides (0,4 % contre 2,4 %) dans le groupe du macitentan par rapport au groupe placebo, et n'était pas attribuable à la réduction du taux de mortalité (6,6 % contre 6,8 %).

Des variations des valeurs de la 6MWD, de la CF de l'OMS et des points d'arrêt pour cause de mortalité (hospitalisations ou décès liés à l'HTAP) représentaient les résultats d'efficacité secondaire. On observe une augmentation statistiquement significative des valeurs de la 6MWD du début du traitement jusqu'au mois six pour le macitentan 10 mg par rapport au placebo (la différence de variation moyenne [écart-type] entre les groupes était de 22,0 m [92,6]; $P = 0,0078$). La pertinence clinique de cette observation est incertaine, car cette valeur est inférieure à la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de la 6MWD signalée pour l'HTAP, qui est approximativement de 33,0 m (écart de 25,1 m à 38,6 m). Contrairement à la 6MWD référentielle et à la distance absolue parcourue en 6 minutes, il est possible que la variation des valeurs de la 6MWD par rapport au début du traitement ne soit pas en corrélation avec des résultats cliniquement importants, comme la mortalité et la morbidité. La CF de l'OMS chez la majorité des patients des deux groupes est demeurée inchangée du début du traitement jusqu'au mois six (70,7 % pour le macitentan et 65,9 % pour le placebo). Dans le groupe recevant le macitentan 10 mg par rapport au groupe placebo, un nombre statistiquement supérieur de patients a démontré une amélioration de la CF de l'OMS (22,3 % contre 12,9 %, $P = 0,007$) et un nombre inférieur a présenté une diminution de la CF de l'OMS (7,0 % contre 21,6 %; $P < 0,0001$). La proportion de patients qui sont décédés ou ont été hospitalisés à la suite d'une HTAP est également significativement plus faible sur le plan statistique avec le macitentan par rapport au placebo ($P < 0,0001$). Cependant, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le macitentan et le placebo en ce qui concerne le taux de mortalité attribuable à l'HTAP ou de toutes causes.

Les résumés des composants mentaux et physiques (RCM et RCP) du questionnaire Short-Form 36 (SF-36) utilisé pour évaluer la qualité de vie du début du traitement jusqu'au mois six ont démontré une amélioration statistiquement supérieure avec le macitentan 10 mg comparativement au placebo dans l'étude SERAPHIN. Les différences entre les groupes (IC à 97,5 %) quant aux RCP et RCM étaient de 3,0 (1,3 à 4,7) et 3,4 (0,9 à 5,9), respectivement. Ces différences dans les scores de composants peuvent être cliniquement significatives si on se base sur la DMCI globale du SF-36 allant de 2,5 à 5 points. Toutefois, la DMCI du SF-36 chez les patients atteints d'HTAP est incertaine. Le macitentan 10 mg était également associé à une amélioration numérique de l'hémodynamique pulmonaire. Cette dernière a été analysée chez un sous-ensemble de la population de l'essai SERAPHIN ayant participé à une sous étude pharmacocinétique et pharmacodynamique (67 patients dans le groupe placebo et 57 patients dans le groupe macitentan 10 mg).

Les analyses des sous-groupes ne révèlent aucune différence majeure dans les effets cliniques selon le sexe, la race, l'étiologie de l'HTAP, le traitement de l'HTAP au départ de l'étude, ou la gravité de la maladie (c'est-à-dire, la CF de référence de l'OMS). L'effet clinique du macitentan a été observé chez des patients de différents groupes d'âge (c.-à-d. < 18 ans, 18 à 64 ans et ≥ 65 ans). Aucune différence

statistiquement significative entre le macitentan et le placebo n'a toutefois été atteinte chez les patients de moins de 18 ans ou les patients de plus de 64 ans, en raison de la petite taille de l'échantillon de ces sous-populations. L'efficacité supérieure du macitentan 10 mg par rapport au placebo n'a pas été démontrée chez les patients recrutés dans les centres d'Amérique du Nord (Canada et États-Unis), à en juger par le délai d'aggravation clinique (rapport de risque de 1,068, intervalle de confiance à 95 % de 0,287 à 3,982), [REDACTED]. La taille réduite de l'échantillon des participants nord-américains pourrait expliquer en partie cette observation, mais d'autres facteurs ont peut-être également joué un rôle. Par conséquent, ces résultats requièrent une investigation poussée.

Effets nuisibles

L'incidence globale des EI (94,6 % contre 96,4 %), des EIG (45,0 % contre 55,0 %) et des ACEI (10,7 % contre 12,4 %) était plus faible dans le groupe recevant le macitentan 10 mg par rapport au groupe recevant le placebo. La raison en est principalement l'incidence plus faible d'HTAP (21,9 % contre 34,9 %) et d'insuffisance ventriculaire droite (13,2 % contre 22,5 %) relevées dans le groupe recevant le macitentan. Cependant, comparativement au placebo, l'utilisation du macitentan 10 mg était associée à une fréquence plus élevée d'un certain nombre d'effets indésirables particuliers : anémie (13,2 % contre 3,2 %), maux de tête (13,6 % contre 8,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (15,3 % contre 13,3 %), infection des voies urinaires (8,7 % contre 5,6 %), bronchite (11,6 % contre 5,6 %), grippe (5,8 % contre 1,6 %) et thrombopénie (5,0 % contre 2,8 %). L'anémie grave était également plus fréquente dans le groupe recevant le macitentan 10 mg par rapport au groupe recevant le placebo (2,5 % contre 0,4 %). Ces taux ont été obtenus en fonction d'une diminution marquée et cliniquement pertinente des valeurs de l'hémoglobine (c.-à-d. des valeurs < 11 g/dL et une diminution de 15 % par rapport aux valeurs de référence), plus fréquente dans le groupe recevant le macitentan 10 mg que dans le groupe recevant le placebo (13,9 % contre 3,8 %). Enfin, le pourcentage des personnes souffrant de troubles hépatiques et d'anomalies de la fonction hépatique (8,7 % contre 14,5 %) ou d'insuffisance rénale (0,5 % pour les deux groupes) dans l'étude SERAPHIN était inférieur ou similaire à celui des sujets recevant le placebo.

Autres considérations

L'anémie et les malformations congénitales graves sont répertoriées dans les mises en garde et précautions de la monographie de produit.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts issue de la comparaison du macitentan avec la marque Tracleer (bosentan). Il n'a fourni aucune preuve directe ou indirecte de la comparaison du macitentan avec le bosentan ou avec les autres médicaments indiqués pour le traitement de l'HTAP. Par conséquent, l'efficacité comparative du macitentan demeure incertaine. Le coût d'acquisition du macitentan est similaire à celui de Tracleer, mais supérieur de 30 441 \$ par patient et par an à celui du générique bosentan. D'après la proportion actuelle estimée de l'utilisation du produit de marque (83 %) par rapport à la version générique (17 %) du bosentan dans le traitement de l'HTAP au Canada, le macitentan coûte 5 166 \$ de plus par patient et par an. Ce surcoût augmentera si la proportion de patients traités avec le générique bosentan est plus élevée.

Au prix soumis de 128,33 \$ par comprimé (128,33 \$ par jour), le macitentan est également plus cher que l'ambrisentan (122,52 \$ par jour), le médicament générique sildénafil (18,76 \$ à 33,36 \$ par jour pour la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) et le tadalafil (26,72 \$ par jour).

Conclusions

Un seul essai contrôlé randomisé adéquatement conçu (SERAPHIN) a démontré la capacité de réduction du risque de morbidité et de mortalité du macitentan par rapport au placebo chez les patients atteints d'HTAP symptomatique présentant une CF II et III de l'OMS sur une durée médiane de traitement de plus de deux ans. Bien que la mortalité toutes causes confondues représentait une composante du point d'arrêt primaire, la différence de délai du premier évènement de morbidité ou de mortalité entre le groupe recevant le macitentan et le groupe recevant le placebo était principalement due à une aggravation moins fréquente de l'HTAP chez les patients traités avec le macitentan, et non à une diminution de la mortalité. Le macitentan réduit le nombre de jours d'hospitalisation chez les patients hospitalisés et améliore la CF de l'OMS, la 6MWD, l'indice de dyspnée de l'échelle de Borg, l'hémodynamique pulmonaire et la qualité de vie liée à la santé par rapport au placebo. Parmi les sous-populations, il semble n'y avoir aucune différence majeure dans les effets cliniques selon le sexe, la race, l'étiologie de l'HTAP, le traitement de l'HTAP au départ de l'étude, ou la gravité de la maladie. L'efficacité clinique du macitentan n'a pas été démontrée au cours de l'essai SERAPHIN chez les patients d'Amérique du Nord; l'effet clinique a toutefois été démontré chez les patients de toutes les autres régions géographiques.

Dans l'essai SERAPHIN, l'anémie, les maux de tête et l'infection sont plus fréquemment associés à l'utilisation du macitentan. À ce jour, il n'existe aucune preuve de l'effet négatif du macitentan sur la fonction hépatique ou rénale. L'utilisation du macitentan n'est pas assimilée à une augmentation de la survie à long terme des patients atteints d'HTAP. Par rapport au placebo, le macitentan est associé à des risques moindres d'effets indésirables graves liés à une aggravation de l'HTAP et à une insuffisance cardiaque ventriculaire droite. Cependant, son utilisation est liée à un risque supérieur d'anémie sévère. Les taux d'abandons en raison d'EI étaient légèrement plus élevés dans le groupe placebo.

Un certain nombre de lacunes demeurent. Les données sur l'innocuité de l'essai de prolongation ouvert SERAPHIN n'étaient pas disponibles au terme de cet examen. Par ailleurs, il n'existe aucune preuve directe ou indirecte de la comparaison du macitentan avec d'autres ARE, comme le bosentan, que les cliniciens utilisent depuis de nombreuses années.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Décès ou hospitalisations (jusqu'à la FDT + 7 jours)	Placébo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Hospitalisations ou décès dus à l'HTAP, n (%)	84 (33,6)	50 (20,7)
Rapport de risque (IC à 97,5 %)	0,50 (0,34 à 0,75)	
Valeur de P ^a	< 0,0001	
Décès dus à l'HTAP, n (%)	14 (5,6)	7 (2,9)
Rapport de risque (IC à 97,5 %)	0,44 (0,16 à 1,25)	
Valeur de P ^a	0,0699	
Décès (toutes causes confondues), n (%)	19 (7,6)	14 (5,8)
Rapport de risque (IC à 97,5 %)	0,64 (0,29 à 1,42)	
Valeur de P ^a	0,2037	
Patients hospitalisés au moins une fois (pour l'HTAP), n (%)	82 (32,8)	49 (20,2)
RR (IC à 95 %) ^b	0,62 (0,45 à 0,84)	
Valeur de P	0,002	
QVLS (du début du traitement jusqu'au mois 6) mesurée à l'aide du questionnaire SF-36	Placébo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
Différence de la variation moyenne, moyenne (IC à 97,5 %)		
RCP	3,0 (1,3 à 4,7)	
RCM	3,4 (0,9 à 5,9)	
Délai du premier évènement de morbidité ou de mortalité (jusqu'à la FDT + 7 jours)	Placébo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Nombre total de patients présentant au moins un évènement confirmé, n (%)	116 (46,4)	76 (31,4)
Rapport de risque (IC à 97,5 %)	0,55 (0,39 à 0,76)	
NST (IC à 95 %)	6 (4 à 10)	
Valeur de P ^a	< 0,0001	
Premier évènement confirmé, n (%)		
Aggravation de l'HTAP	93 (37,2)	59 (24,4)
Mortalité toutes causes confondues	17 (6,8)	16 (6,6)
Amorce des prostanoides IV/SC	6 (2,4)	1 (0,4)
Transplantation pulmonaire	0	0
CF de l'OMS (du début du traitement jusqu'au mois 6)	Placébo (N = 249)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Nombre de patients présentant une amélioration de la CF de l'OMS, n/N (%)	32/249 (12,9)	54/242 (22,3)
RR (IC à 95 %) ^b	1,74 (1,16 à 2,59)	
NST (IC à 95 %) ^c	11 (5 à 49)	
Valeur de P	0,007	
Patients dont la CF de l'OMS est demeurée inchangée, n/N (%)	164/249 (65,9)	171/242 (70,7)
RR (IC à 95 %) ^b	1,07 (0,95 à 1,21)	

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR OPSUMIT

CF de l'OMS (du début du traitement jusqu'au mois 6)	Placébo (N = 249)	Macitentan 10 mg (N = 242)
NST (IC à 95 %) ^c	22 (8 à 31)	
Valeur de P	0,25	
Patients présentant une aggravation de la CF de l'OMS, n/N (%)	53/245 (21,6)	17/242 (7,0)
RR (IC à 95 %) ^b	0,32 (0,19 à 0,54)	
NST (IC à 95 %) ^c	7 (6 à 11)	
Valeur de P	< 0,0001	
Variation (nombre de CF ^d), n (%)		
-2	2 (0,8)	0
-1	30 (12,0)	54 (22,3)
CF de l'OMS (du début du traitement jusqu'au mois 6)	Placébo (N = 249)	Macitentan 10 mg (N = 242)
0	164 (65,9)	171 (70,7)
1	46 (18,5)	16 (6,6)
2	7 (2,8)	1 (0,4)
6MWD (du début du traitement jusqu'au mois 6)	Placébo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Variation par rapport aux valeurs de référence (m), moyenne (ET)	-9,4 (100,6)	12,5 (83,5)
Différence de la variation moyenne, moyenne (ET)	22,0 (92,58)	
IC à 97,5 % de la moyenne	(3,2 à 40,8)	
Valeur de P ^e	0,0078	
Indice de dyspnée de l'échelle de Borg (du début du traitement jusqu'au mois 6); Échelle de Borg de 0 à 10	Placébo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Variation par rapport aux valeurs de référence (m), moyenne (ET)	0,4 (2,10)	-0,1 (2,02)
Différence de la variation moyenne, moyenne (ET)	-0,5 (2,06)	
IC à 97,5 % de la moyenne	(-1,0 à -0,1)	
Hémodynamique (du début du traitement jusqu'au mois 6); tous les patients randomisés participant à la sous étude PK/PD	Placébo (N = 67)	Macitentan 10 mg (N = 57)
RVP, variation par rapport au début (dyn × s/cm ⁵), moyenne (ET)	504 (919)	-25 (688)
Variation moyenne en pourcentage par rapport au placebo (IC à 97,5 %)	61,8 (49,9 à 76,5)	
PADM, variation par rapport au début (mm Hg), moyenne (ET)	7,4 (18,68)	7,8 (27,62)
Différence de la variation moyenne, moyenne (IC à 97,5 %)	0,4 (-9,1 à 9,9)	
PAPM, variation par rapport au début (mm Hg), moyenne (ET)	6,6 (14,37)	3,9 (28,39)
Différence de la variation moyenne, moyenne (IC à 97,5 %)	-2,7 (-11,7 à 6,3)	
Indice cardiaque, variation par rapport au début (L/min/m ²), moyenne (ET)	-0,48 (0,701)	0,13 (0,887)
Différence de la variation moyenne, moyenne (IC à 97,5 %)	0,61 (0,28 à 0,93)	

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR OPSUMIT

El (FDT + 28 jours)	Placébo (N = 249)	Macitentan 10 mg (N = 242)
Nombre total de patients présentant au moins un El, n (%)	240 (96,4)	229 (94,6)
Nombre total de patients présentant au moins un ElG, n (%)	137 (55,0)	109 (45,0)
Nombre total de patients ayant abandonné le traitement et présentant au moins un El, n (%)	31 (12,4)	26 (10,7)
Effets néfastes notables		
Anémie	8 (3,2)	32 (13,2)
Maux de tête	22 (8,8)	33 (13,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	33 (13,3)	37 (15,3)
Infection des voies urinaires	14 (5,6)	21 (8,7)
Bronchite	14 (5,6)	28 (11,6)
Grippe	4 (1,6)	14 (5,8)
Thrombopénie	7 (2,8)	12 (5,0)
Mortalité (fin de traitement + 28 jours)		
Patients dont le décès est associé à plus d'une cause, n (%)	21 (8,4)	16 (6,6)

CF = classe fonctionnelle; El = effet indésirable; ElG = effet indésirable grave; ET = écart-type; FDT = fin du traitement; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire; IC = intervalle de confiance; IV = intraveineuse; NS = différence non significative; NST = nombre de sujets à traiter; OMS = Organisation mondiale de la Santé; PADM = pression auriculaire droite moyenne; PAPM = pression artérielle pulmonaire moyenne; PK/PD = pharmacocinétique/pharmacodynamique; QV = qualité de vie; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCM = résumé des composants mentaux; RCP = résumé des composants physiques; RR = risque relatif; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; SC = sous-cutanée; SF-36 = Short-Form 36-item questionnaire (questionnaire abrégé de 36 questions).

^a Log-rank.

^b Calculé par l'ACMTS à l'aide de RevMan 4.2.

^c Calculé à l'aide de Visual Rx, version 3.

^d Un signe négatif (-) indique une amélioration de la CF.

^e Wilcoxon rank-sum.

Source : SERAPHIN Clinical Study Report⁹.