



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2009

TRACLEER 62,5 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP : 563 621-1)

TRACLEER 125 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP : 563 622-8)

Laboratoires ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

bosentan

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ ou aux services spécialisés en cardiologie, en pneumologie, en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin

Code ATC : C02KX01

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 15 mai 2002

Date de l'extension d'indication (procédure centralisée) : 29 juillet 2008

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « **certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II** »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bosentan

1.2. Indications

« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III¹.

L'efficacité a été démontrée dans :

- l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale)
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée.

Indications déjà évaluées par la Commission (cf avis du 5 février 2003 : SMR important / ASMR I)

- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

Indication déjà évaluée par la Commission (cf avis du 18 juillet 2007 : SMR important / ASMR III)

Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II.

TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.»

Indication déjà évaluée par la Commission (cf avis du 18 juillet 2007 : SMR important / ASMR IV).

1.3. Posologie dans la nouvelle indication

« Le traitement sera débuté et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le traitement par TRACLEER sera débuté à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg 2 fois par jour. Les comprimés de TRACLEER seront pris par voie orale, matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas.

En cas de détérioration clinique (telle que la diminution du test de marche de 6 minutes d'au moins 10% par rapport à la mesure avant traitement) et ce malgré un traitement par TRACLEER pendant au moins 8 semaines (posologie d'entretien administrée pendant au moins 4 semaines), un autre traitement devra être envisagé. Cependant, certains patients qui n'ont montré aucune réponse après 8 semaines de traitement par TRACLEER, peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement. Si l'arrêt de TRACLEER est envisagé, cet arrêt devra être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau traitement.

En cas de détérioration clinique tardive malgré un traitement par TRACLEER (après plusieurs mois de traitement), la prise en charge thérapeutique devra être réévaluée. La tolérance à l'effort de certains patients répondant insuffisamment à la dose de 125 mg deux fois par jour de TRACLEER, peut parfois être légèrement améliorée après augmentation de la posologie à 250 mg deux fois par jour. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée devra alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante.

¹ La classification de la NYHA (New York Heart Association Functional Classification) est basée sur la capacité fonctionnelle du patient. Elle regroupe les patients en 4 classes :

- Classe I : aucune limitation des activités physiques. Ni dyspnée, ni fatigue lors des activités de la vie courante

- Classe II : limitation modérée des activités physiques. Gêne lors des activités physiques importantes.

Pas de gêne au repos.

- Classe III : limitation franche des activités physiques. Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante. Pas de gêne au repos.

- Classe IV : incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans une gêne importante. Gêne au repos.

Interruption du traitement

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par TRACLEER. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

Populations à risque :

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh). TRACLEER est contre-indiqué chez les patients présentant une perturbation modérée à sévère des fonctions hépatiques.

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients en dialyse.

Posologie chez les sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Enfants

La sécurité et l'efficacité du bosentan n'ont pas été entièrement étudiées chez les enfants de moins de 12 ans.

Les posologies suivantes ont été utilisées dans l'essai AC-052-356 (BREATHE-3) :

Poids corporel (kg)	Posologie initiale (4 semaines)	Posologie d'entretien
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg une fois par jour	31,25 mg deux fois par jour
$20 < x \leq 40$	31,25 mg deux fois par jour	62,5 mg deux fois par jour
> 40	62,5mg deux fois par jour	125 mg deux fois par jour

Cet essai était essentiellement conçu pour déterminer la pharmacocinétique du bosentan chez les enfants. Le nombre d'enfants étudiés dans chaque groupe de dose a été insuffisant pour établir la posologie optimale chez les sujets de moins de 12 ans. L'exposition systémique retrouvée était plus faible chez les enfants que chez les adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Ces données suggèrent la possibilité d'un effet incomplet sur la vascularisation pulmonaire des doses utilisées dans cet essai. Toutefois, la tolérance de posologies supérieures administrées chez les enfants n'a pas été établie.

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Sujets de faible poids corporel

Peu de données concernant les patients pesant moins de 40 kg sont disponibles. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

C : Système cardiovasculaire
C02 : Anti-hypertenseurs
C02K : Autres anti-hypertenseurs
C02KX : Autres anti-hypertenseurs
C02KX01 : bosentan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

VOLIBRIS (ambrisentan), comprimé pelliculé, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité de VOLIBRIS a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant²

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du bosentan (TRACLEER) chez les patients atteints d'HTAP modérément symptomatique (de classe fonctionnelle II) repose sur l'étude EARLY³ de phase III randomisée en double aveugle versus placebo (étude AC-052-364), d'une durée de 6 mois, dont le but était de déterminer si la mise en place précoce dans l'évolution de la maladie d'un traitement par bosentan était susceptible d'améliorer l'hémodynamique, les symptômes et la progression de la maladie. Cette étude a fait l'objet d'un suivi ouvert d'une durée d'un an (non présenté dans l'avis).

3.1. Résultats d'efficacité

Objectif : évaluer la tolérance du bosentan et son efficacité sur l'amélioration de l'hémodynamique cardiaque et la capacité à l'exercice chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II comparées à celle d'un placebo chez un total de 185 patients atteints d'HTAP (93 dans le groupe bosentan, 92 dans le groupe placebo).

Méthodologie : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle. Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée sur l'administration concomitante de sildénafil.

² Les traitements proposés actuellement demeurent totalement palliatifs et symptomatiques. Parmi les traitements actuellement disponibles dans la prise en charge de l'HTAP, seuls VOLIBRIS et TRACLEER sont indiqués chez les patients de classe fonctionnelle II.

³ Galie N. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study) : a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-100.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 12 ans
- HTAP du groupe I : HTAP idiopathique ou familiale, HTAP associée aux connectivites ou une maladie auto-immune, une communication inter-auriculaire de diamètre < 2 cm ou inter-ventriculaire de diamètre < 1 cm ou un canal artériel, à l'administration d'anorexigènes ou à une infection au VIH
- HTAP de classe fonctionnelle OMS II
- HTAP documentée avec PAP (pression artérielle pulmonaire) moyenne ≥ 25 mmHg, RVP (résistance vasculaire pulmonaire) > 320 dyn.sec.cm⁻⁵, PAPO (pression artérielle pulmonaire d'occlusion) < 15 mmHg
- Distance parcourue lors du test de marche $< 80\%$ de la valeur théorique ou < 500 m avec un index de dyspnée de Borg ≥ 2

Critères de non inclusion :

- HTAP d'une autre étiologie
- maladie pulmonaire obstructive sévère
- vasoréactivité significative au cours du cathétérisme cardiaque droit c'est-à-dire une diminution de PAPm ≥ 10 mmHg jusqu'à une valeur de PAPm < 40 mmHg avec un index cardiaque normal ($\geq 2,5$ L/min/m²). En effet, de tels patients, même rares ($< 10\%$) sont susceptibles de bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C)
- ALAT et/ou ASAT > 3 fois la limite supérieure de la normale
- traitement antérieur par un autre antagoniste des récepteurs de l'endothéline ou par des prostanoides dans les 3 mois précédant la randomisation
- traitement de l'HTAP dans le mois précédant la randomisation, à l'exclusion des antagonistes calciques (si prescrits depuis au moins 1 mois avant la randomisation), du sildenafil (si prescrit depuis au moins 2 mois avant la randomisation à une posologie stable ≥ 20 mg x 3/j) et des anticoagulants.

Schéma d'administration :

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit le placebo
- soit le bosentan à la posologie de 62,5 mg 2 fois/jour pendant 1 mois, puis de 125 mg 2 fois/jour.

Critères principaux de jugement :

- résistances vasculaires pulmonaires (RVP) au repos après 6 mois de traitement, exprimées en pourcentage de la valeur initiale
- périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 6 mois de traitement

L'analyse de ces critères était hiérarchisée : si une différence statistiquement significative en faveur du bosentan par rapport au placebo était observée sur le critère « résistances vasculaires pulmonaires », le périmètre de marche au test de 6 minutes était alors analysé.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 85 patients par groupe de traitement pour mettre en évidence une différence entre le groupe de traitement par bosentan et le groupe placebo :

- de 150 dyn.sec. cm⁻⁵ (diminution des RVP $\geq 20\%$, différence considérée comme cliniquement pertinente) avec une puissance $> 99\%$ et un risque d'erreur alpha de 5%.
- de 35 m sur le périmètre de marche avec une puissance de 91% et un risque d'erreur alpha de 5%.

Note : le critère « résistances vasculaires pulmonaires » est un critère intermédiaire lié à l'activité propre du bosentan. Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline. Il diminue les résistances

vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque.

Il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant l'évaluation de la réponse au traitement dans l'HTAP. Cependant cette dernière repose sur l'évaluation de l'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, de la distance de marche, des paramètres échographiques de la fonction ventriculaire droite et/ou des paramètres hémodynamiques au cathétérisme cardiaque droit à valeur pronostique⁴.

Le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes reste le critère d'évaluation d'efficacité fonctionnelle de référence. Cependant, la sensibilité de ce critère à l'effet d'un traitement chez les patients modérément symptomatiques (de classe fonctionnelle II pour lesquels la marge d'amélioration du périmètre de marche est limitée) n'a pas été établie.

Des résultats sur ces critères de jugement dans des sous groupes de patients (en fonction du sexe, l'âge, l'étiologie de l'HTAP, la valeur initiale de la distance de marche au test de 6 minutes et des RVP) ont été présentés. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'a été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut donc être exclue. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats qui sont présentés à titre informatif.

Critères secondaires de jugement :

- Délai d'aggravation clinique⁵
- Changement de classe fonctionnelle OMS
- Index de dyspnée de Borg⁶
- Qualité de vie⁷
- Critères hémodynamiques qui ne seront pas décrits dans ce document car ils ne permettent pas d'apprécier le bénéfice clinique apporté aux patients :
 - Résistances pulmonaires totales (RPT)
 - Pression auriculaire droite moyenne (PADm)
 - Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)
 - Index cardiaque (IC) défini par le débit cardiaque (en L/min) divisé par la surface corporelle (en m²). Le débit cardiaque reflète la conséquence fonctionnelle de l'HTAP
 - Saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) au repos
 - Fréquence cardiaque (à l'ECG) et la pression artérielle systémique

⁴ Mc Laughlin VV et al. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114:1417-31

⁵ Critère composite défini par le délai, depuis la randomisation, de survenue de l'un des événements suivants : décès, hospitalisation pour complication de l'HTAP, progression des symptômes de l'HTAP.

La progression des symptômes de l'HTAP était définie par : apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque droite, diminution de la distance de marche par rapport à la valeur initiale $\geq 10\%$ (à 2 tests de marche de 6 minutes pratiqués à au moins 2 semaines d'intervalle), diminution de la distance de marche par rapport à la valeur initiale $\geq 5\%$ (à 2 tests de marche de 6 minutes pratiqués à au moins 2 semaines d'intervalle) associée à une augmentation de l'index de dyspnée de Borg ≥ 2 .

⁶ Evaluation de la dyspnée selon une échelle allant de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale)

⁷ Evaluation selon le questionnaire SF-36 : échelle physique fonctionnelle d'auto-évaluation comportant plusieurs items permettant l'évaluation de 8 paramètres indicateurs de santé physique et mentale

Résultats : (population ITT)

La durée de traitement a été de 6 mois.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Tableau 1 :

Caractéristiques	Groupe placebo (n = 92)	Groupe bosentan (n = 93)
Sexe (% femmes)	63	76
Age moyen (SD)	44,2±16,5	45,2±17,9
Étiologie de l'HTAP, n (%)		
HTAP idiopathique ou familiale	58 (63)	54 (58)
HTAP-cardiopathie congénitale	16 (17)	16 (17)
HTAP-connectivite	16 (17)	18 (19)
HTAP-HIV	2 (2)	5 (5)
Délai depuis le diagnostic		
Nombres d'années, moyenne (SD)	3,7 (6,5)	2,9 (5,5)
Classe fonctionnelle de l'OMS, n(%)		
II (%)	92 (100)	93 (100)
Périmètre moyen de marche au test de 6 min, m, (SD)	431 (91)	438 (86)
RVP dyn.sec. cm⁻⁵ (SD)	805 (369)	839 (531)
Index moyen de dyspnée de Borg (SD)	3,5 (2,2)	3,3 (1,8)

Les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus étaient similaires.

L'HTAP était principalement idiopathique ou familiale. Tous les patients inclus étaient en classe fonctionnelle II. Le périmètre de marche moyen était de 431 m dans le groupe placebo, de 438 m dans le groupe bosentan.

15,7% des patients inclus étaient sous traitement par sildénafil (15 dans le groupe placebo et 14 dans le groupe bosentan).

Les patients inclus étaient représentatifs de ceux vus en pratique en particulier leur périmètre de marche (d'après le registre national français des patients atteints d'HTAP⁸, le périmètre de marche chez les patients en classe fonctionnelle II est de 415 ± 86 m).

Il faut souligner cependant que les valeurs des RVP à l'inclusion étaient très élevées (plus de 5 fois les valeurs normales).

Les traitements concomitants administrés (traitements conventionnels de l'HTAP : anticoagulants, diurétiques, inhibiteurs des canaux calciques) ont été identiques dans l'ensemble des groupes de traitement. Cependant, un pourcentage élevé de patients étaient pré-traités par digoxine (7,5% des patients du groupe bosentan, 17,4% des patients du groupe placebo) ou inhibiteurs calciques (30% des patients du groupe bosentan, 40% des patients du groupe placebo). Or, habituellement, environ 20% des patients sont traités par inhibiteurs calciques (après réponse au test de vasoréactivité en aigu).

⁸ Humbert et al. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 1023 - 1030

Résultats sur les critères principaux :

Tableau 2 :

	Groupe placebo n= 92	Groupe bosentan n= 93
1^{er} critère de jugement		
évolution moyenne des RVP ± écart-type (dyn.sec. cm ⁻⁵)	+128 (50)	-69 (53)
évolution moyenne des RVP, % de la valeur initiale	107,5	83,2
évolution moyenne des RVP par rapport au placebo (%)		-22,6
IC95% p versus placebo		[-33,5 ; -10,0] <0,0001
2^{ème} critère de jugement		
évolution moyenne du périmètre de marche en m (test de marche de 6 min)	-7,9	+11,2
évolution moyenne du périmètre de marche par rapport au placebo (m)		+19,1
IC95% p versus placebo		[-3,6; 41,8] NS

Après 6 mois de traitement, une différence statistiquement significative ayant été observée en faveur du groupe de traitement par bosentan par rapport au groupe placebo sur le critère « résistances vasculaires pulmonaires », l'amélioration du périmètre de marche au test de 6 minutes a été analysée.

La différence observée, 19,1 m par rapport au placebo, n'est pas statistiquement significative. De plus, cette différence est inférieure au seuil de 35 m considéré comme cliniquement pertinent.

Une amélioration statistiquement significative des RVP par rapport au placebo a été observée :

- dans les strates de patients ayant reçu ou non un traitement par sildénafil (-20,4% IC 95% [-43,9; 13,0], p=0,0478 sous sildénafil et -23,1% IC 95% [-35,1; -8,9], p<0,0001 sans sildénafil)
- dans chacun des sous groupes définis par le protocole.

Résultats sur les critères secondaires :

Tableau 3 :

Groupe	Critères secondaires						
	Délai d'aggravation clinique HR, valeur de p	Classe fonctionnelle OMS		Index de dyspnée de Borg		Qualité de vie	
		% amélioration	% détérioration	Δ par rapport à inclusion (SD)	Δ ajustée au placebo, p	% amélioration n (%)	% détérioration n (%)
placebo	NA	5,5%	13,2%	0,2 (2,1)	NA	31/81 (38,3)	15/81 (18,5)
bosentan	HR = 0,227 p = 0,0114	6,9%	3,4%	-0,2 (1,7)	-0,4 p : NS	43/75 (57,3) p = 0,02	14/75 (18,7) P : NS
		p : NS	p= 0,02				

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement par bosentan et le groupe placebo n'a été observée sur les critères :

- amélioration de la classe fonctionnelle OMS
- index de dyspnée de Borg
- qualité de vie (détérioration de la qualité de vie).

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur du groupe bosentan par rapport au placebo sur :

- le délai d'aggravation clinique (principalement due à la progression des symptômes d'HTAP). Une aggravation clinique a été constatée chez 13/92 patients du groupe placebo (9 patients ont eu une progression des symptômes liés à l'HTAP, 3 ont été hospitalisés pour complications d'HTAP, 1 patient est décédé) et 3/93 patients du groupe bosentan (1 patient a eu une progression des symptômes liés à l'HTAP, 1 a été hospitalisé pour complications d'HTAP, 1 patient est décédé)
- la détérioration de la classe fonctionnelle : 3 patients sous bosentan se sont aggravés en classe fonctionnelle III ou IV contre 12 patients sous placebo
- le pourcentage de patients dont la qualité de vie a été améliorée.

3.2. Donnée de tolérance

La survenue d'événements indésirables a concerné 69,9% des patients sous bosentan et 65,2% des patients sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe bosentan comparativement au placebo ont été : nasopharyngites (7,5% versus 8,7%), anomalies du bilan hépatique (7,5% versus 3,3%).

Les céphalées ont été plus fréquentes sous placebo (9,8% versus 4,3% sous bosentan).

Des élévations des transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 12 patients sous bosentan et 2 patients sous placebo.

Parmi les patients traités par bosentan, l'augmentation des ALAT et/ou ASAT a été > 8 fois la LSN chez 5 patients et a été asymptomatique dans tous les cas.

Une diminution de l'hémoglobine (définie comme <75% de la limite inférieure de la normale, c'est-à-dire < 9,75 g/dl) a été observée chez 5 patients sous bosentan, aucun patient sous placebo.

Neuf patients dans chacun des groupes de traitement ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables : chez 6 patients du groupe bosentan pour cause d'augmentation des transaminases et chez 5 patients du groupe placebo, pour aggravation de l'hypertension pulmonaire.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du bosentan chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ont été évaluées dans l'étude EARLY de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 185 patients atteints d'HTAP. La durée de l'étude, qui a été de 6 mois⁹, n'a cependant pas évalué l'efficacité à long terme et l'amélioration en termes de survie.

Les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus étaient similaires.

L'HTAP était principalement idiopathique ou familiale. Les patients inclus étaient tous en classe fonctionnelle II. Le périmètre de marche moyen était de 431 m dans le groupe placebo, de 438 m dans le groupe bosentan, ce qui est conforme à la pratique.

Deux critères principaux de jugement ont été analysés : les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) au repos et le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 6 mois de traitement.

⁹ les études pivot d'enregistrement du bosentan chez les patients en classe fonctionnelle III – IV ont montré qu'un bénéfice en termes d'hémodynamique et de tolérance à l'effort pouvait être obtenu dès 3 à 4 mois de traitement par bosentan. Les patients en classe fonctionnelle II étant à un stade plus précoce de la maladie, la progression de celle-ci est donc plus lente. Une durée du traitement de 6 mois a donc été choisie pour l'étude afin d'augmenter la possibilité d'observer un éventuel effet du traitement.

L'analyse de ces critères était hiérarchisée : si une différence statistiquement significative en faveur du bosentan par rapport au placebo était observée sur le critère « résistances vasculaires pulmonaires », le périmètre de marche au test de 6 minutes était alors analysé.

Après 6 mois de traitement, la différence observée, 19,1 m par rapport au placebo, sur le critère « périmètre de marche au test de 6 minutes » n'a pas été statistiquement significative. De plus, cette différence est inférieure au seuil de 35 m considéré comme cliniquement pertinent.

Un des objectifs thérapeutiques de la prise en charge de l'HTAP est la prévention de la détérioration clinique. Une différence statistiquement significative a été observée en faveur du groupe bosentan par rapport au placebo sur le délai d'aggravation clinique (un des critères secondaires de l'étude), principalement due à la progression des symptômes d'HTAP (9 patients du groupe placebo et 1 patient du groupe bosentan ont eu une progression des symptômes liés à l'HTAP).

Les principaux événements indésirables observés sous bosentan par rapport au placebo ont été nasopharyngites et anomalies du bilan hépatique.

Le profil de tolérance est similaire à celui observé chez les patients à un stade plus avancé, en classe fonctionnelle III.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP est une maladie pulmonaire potentiellement mortelle caractérisée par une augmentation de la pression sanguine dans le système artériel pulmonaire. L'asthénie, la dyspnée, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents. L'espérance de vie des patients sous traitement symptomatique est courte, de l'ordre de 4,8 ans pour les patients en classe fonctionnelle II.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première ligne.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, en classe fonctionnelle II, constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire, idiopathique ou associée à une connectivite constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares).

D'après les résultats de l'essai et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité TRACLEER en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie associée à l'HTAP chez les patients de classe II.

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité TRACLEER utilisée dans l'HTAP chez les patients de classe II apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TRACLEER dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu est considéré comme important dans l'attente de la réévaluation par la Commission de la transparence de l'ensemble des traitements de l'HTAP.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données cliniques disponibles, la Commission n'a pu quantifier l'apport de TRACLEER dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II. La Commission de la transparence considère donc que TRACLEER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ¹⁰

Il n'existe à ce jour aucune recommandation de traitement pour les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II.

Les traitements proposés actuellement demeurent totalement palliatifs et symptomatiques (amélioration fonctionnelle, prévention des complications, traitement conventionnel...). Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Chez les patients atteints d'HTAP de classe II

- l'intérêt d'une prise en charge précoce de l'HTAP n'est pas démontré,
- seul un autre médicament, VOLIBRIS, est indiqué.

La place de TRACLEER dans la stratégie thérapeutique de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle II reste à définir au vu des données disponibles et en l'absence de recommandations, au même titre que VOLIBRIS.

La majorité des patients (50 à 75%) est diagnostiquée tardivement, en classe fonctionnelle III-IV¹¹.

Chez les patients atteints d'HTAP en particulier de classe III, on peut utiliser :

- par voie orale le bosentan (TRACLEER), le sildénafil (REVATIO) ou le sitaxentan (THELIN)
- par voie inhalée l'iloprost (VENTAVIS), en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan
- par voie sous-cutanée continue le tréprostinil (REMODULIN), qui peut être proposé au même titre que l'iloprost (VENTAVIS). La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours.
- en perfusion continue l'époprosténol (FLOLAN).

La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

4.4. Population cible

La population cible de TRACLEER dans l'extension d'indication faisant l'objet de la présente demande correspond aux patients atteints d'HTAP idiopathique et associée à une connectivite (étiologies les plus fréquentes)¹⁰, en classe fonctionnelle II (classification NYHA).

La population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'HTAP idiopathique est une maladie rare qui touche entre 600 et 700 personnes en France.

Parmi elles, environ 20% seraient en classe II de la NYHA.¹²

¹⁰ ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:2243-78. Deanfield J et al. Management of grown up congenital heart disease. Task force on the management of grown up congenital heart disease. European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:1035-84.

¹¹ Humbert et al. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 1023 - 1030

- l'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif concerne principalement la sclérodermie systémique, le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, la connectivite mixte et éventuellement la polyarthrite rhumatoïde.

Les données disponibles ne permettent d'estimer la population cible qu'avec un degré d'incertitude important.

Parmi les 9 500 patients en France ayant une sclérodermie systémique (avis d'expert), environ 12% auraient une HTAP, soit environ 1 150 patients.

- Parmi les 50 000 patients atteints de lupus érythémateux disséminé (avis d'expert), environ 2,8% auraient une HTAP, soit 1 400 patients.

- Parmi les 2 000 patients atteints de connectivite mixte, 15% (avis d'expert) auraient une HTAP, soit 300 patients.

Parmi ces patients, environ 25% seraient en classe II¹².

Sur ces bases, la population cible de TRACLEER dans sa nouvelle indication serait d'environ 900 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

¹² Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9) : 1023-1030