



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé
B/90 (CIP : 370 240-6)

REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable
1 flacon (CIP : 222 776-5)

Laboratoires PFIZER

sildénafil
Code ATC : G04BE03

Liste I

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

Médicament orphelin (date de désignation : 12 décembre 2003 pour le sildénafil dans le traitement de l'HTAP)

Motif des demandes :

- **REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé :**
Inscription Collectivités dans l'extension d'indication suivante : « *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans* »

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 28 octobre 2005
Modifiée le 2 mai 2011 (obtention de l'extension d'indication)

- **REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable :**
Inscription Collectivités
Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21 mars 2012

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sildénafil

1.2. Indications thérapeutiques (communes aux 2 spécialités)

« Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III¹ selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.

Population pédiatrique (extension d'indication pour la forme comprimés)

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire 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'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. »

1.3. Posologie (cf RCP)

« Le traitement doit être uniquement initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de détérioration de l'état clinique malgré le traitement par REVATIO, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes

La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les médecins doivent prévenir les patients qu'en cas d'oubli d'une prise du traitement, ils devront prendre dès que possible la dose oubliée et continuer ensuite selon la posologie prescrite. Les patients ne doivent pas prendre une dose double pour compenser celle oubliée.

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.

Population pédiatrique (de 1 an à 17 ans)

Chez l'enfant âgé de moins de 1 an, l'efficacité et la sécurité de REVATIO n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans, la dose recommandée est :

- poids corporel ≤ 20 kg : 10 mg (1 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour
- poids corporel > 20 kg : 20 mg (2 ml de suspension reconstituée ou 1 comprimé) trois fois par jour.

Les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser celles recommandées ci-dessus (voir également rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) [...].

Interruption du traitement

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de REVATIO n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, afin d'éviter l'éventuelle survenue d'une dégradation clinique brutale au moment de l'interruption, la posologie doit être réduite de façon progressive. Une surveillance accrue est recommandée durant la période d'interruption.

Méthode d'administration

Voie orale exclusivement.

Les comprimés doivent être pris toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture.

La suspension reconstituée devra être agitée pendant au moins 10 secondes avant de prélever la dose requise du flacon.

La suspension buvable reconstituée (suspension buvable de couleur blanche, arôme raisin) doit être prise toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture.

Le flacon devra être agité pendant au moins 10 secondes avant d'y prélever la dose requise.

Pour les instructions relatives à la reconstitution de la suspension buvable avant administration (voir rubrique 6.6 du RCP). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G04 : Médicaments urologiques
G04B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus
G04BE : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection
G04BE03 : sildénafil

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

ADCIRCA 20 mg (tadalafil), comprimé pelliculé, autre inhibiteur de la phosphodiesterase, indiqué « dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (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 » ne dispose pas d'indication pédiatrique.

Son RCP précise que « la sécurité et l'efficacité d'ADCIRCA chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Les analogues de la prostacycline, FLOLAN (époprosténol sodique) administré par perfusion I.V, VENTAVIS (iloprost) solution pour inhalation par nébuliseur, REMODULIN (tréprosténol sodique) administré par voie sous-cutanée continue, ne sont pas recommandés chez les patients de moins de 18 ans.

Le RCP de FLOLAN précise néanmoins que : « en l'absence de données suffisantes dans le traitement de l'HTAP chez l'enfant, l'AMM de l'époprosténol recommande au médecin de peser le bénéfice escompté pour l'enfant face au risque encouru en l'absence de ce traitement. Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et aux adolescents. »

- Concernant les antagonistes des récepteurs de l'endothéline :
 - VOLIBRIS 5 mg et 10 mg (ambrisentan), comprimés pelliculés, n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.
 - Les spécialités TRACLEER (bosentan), indiquées dans le traitement de l'HTAP primitive (idiopathique et familiale), de l'HTAP associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée, de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger, chez les patients en classe fonctionnelle OMS II et III, disposent d'une présentation dosée à 32 mg et sous forme de comprimés dispersibles destinée notamment aux enfants (Avis de réévaluation de l'ensemble des traitements de l'HTAP du 5 janvier 2011 : SMR modéré).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique pédiatrique du sildénafil dans le traitement de l'HTAP repose sur 4 essais cliniques :

- l'étude A1481131 et sa phase d'extension ouverte (étude A1481156) ayant évalué l'efficacité et la tolérance du sildénafil administré par voie orale ;
- l'étude A1481134 ayant évalué le sildénafil par voie intraveineuse chez des patients pédiatriques atteints d'HTAP secondaire à une chirurgie cardiaque ;
- l'étude A1481157 ayant évalué le sildénafil par voie intraveineuse chez des nouveau-nés avec une HTAP persistante.

Ces 2 dernières études ne seront pas décrites car elles ont évalué une voie d'administration différente de celle faisant l'objet de la présente demande et qui de plus est, n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent atteints d'HTAP. Par ailleurs, elles ont été arrêtées prématurément en raison de difficultés de recrutement.

3.1. Données d'efficacité

3.1.1. Etude A1481131

Objectifs et méthodologie: étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 16 semaines, ayant évalué des doses croissantes de sildénafil versus placebo chez des patients âgés de 1 à 17 ans avec une HTAP idiopathique ou secondaire à une cardiopathie congénitale ou à une connectivite.

La randomisation a été stratifiée selon le poids des patients et leur aptitude (liée à leur développement physique) à réaliser l'épreuve d'effort cardio-respiratoire.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 1 à 17 ans, de poids ≥ 8 kg
- HTAP définie selon les critères suivants : pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos, pression capillaire pulmonaire (PCP) ≤ 15 mmHg, index des résistances vasculaires pulmonaires ≥ 3 unités Wood/m² (2)
- HTAP cliniquement symptomatique due à l'une des étiologies suivantes :
 - HTAP idiopathique
 - HTAP secondaire à un shunt congénital
 - HTAP secondaire à une connectivite³.

Principaux critères de non inclusion :

- Hypertension pulmonaire secondaire à d'autres maladies
- Traitement par antagonistes des récepteurs de l'endothéline A, prostacyclines ou analogues des prostacyclines reçu dans les 30 jours avant la randomisation
- Traitement en cours par des inotropes par voie parentérale
- Traitement dans les 3 mois précédents l'inclusion par des vasodilatateurs parentéraux, des alpha-bloquants ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A4

Schéma d'administration :

Les doses administrées ont été déterminées en fonction du poids du patient afin d'obtenir des concentrations cibles de sildénafil à l'état stationnaire, définies à partir de données *in vitro* d'inhibition des phosphodiésterases de type 5. Les concentrations cibles étaient de 47 ng/ml

² Si la pression capillaire pulmonaire n'était pas disponible, il fallait alors une pression atriale gauche (PAG) ≤ 15 mmHg ou une pression ventriculaire gauche à la fin de la diastole (LVEDP) ≤ 15 mmHg en l'absence de rétrécissement mitral.

³ Aucun patient relevant de ce type d'HTAP n'a été inclus dans l'étude

pour des doses faibles de sildénafil, de 140 ng/ml pour des doses moyennes et de 373 ng/ml pour des doses élevées.

Les patients dont le poids était supérieur à 20 kg ont été randomisés 1 :1 :1 :1 pour recevoir 3 fois/jour :

- soit le sildénafil à la dose de 10 mg (groupe dose faible)
- soit le sildénafil à la dose de 10, 20 ou 40 mg (groupe dose moyenne)
- soit le sildénafil à la dose de 20, 40 ou 80 mg (groupe dose élevée)
- soit un placebo.

Tous les patients randomisés dans l'un des groupes sildénafil avaient reçu initialement 10 mg de sildénafil 3 fois par jour pendant une semaine.

Pour les patients dont le poids était inférieur à 20 kg, la randomisation a été 1 :1 :2, soit dans le groupe placebo, soit dans le groupe sildénafil dose moyenne, soit dans le groupe sildénafil dose élevée⁴.

Critère principal de jugement :

Variation en pourcentage du pic de consommation d'oxygène VO₂ max (normalisée au poids corporel) entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 16^{ème} semaine.

Le VO₂ max a été évalué par une épreuve d'effort cardio-respiratoire (CPX) réalisée sur bicyclette ergométrique chez les sujets capables d'exécuter ce test (les patients âgés de plus de 7 ans).

Les enfants inaptes à réaliser cette épreuve ont été évalués sur les critères secondaires.

Le protocole prévoyait une analyse groupée des résultats des 3 groupes de doses de sildénafil versus placebo. Il n'y avait pas de comparaison prévue entre chacun des 3 groupes de traitement par sildénafil et le placebo.

Principaux critères secondaires :

- variation à la 16^{ème} semaine par rapport à l'état initial de la Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm), l'Index Cardiaque (IC) et l'Index de Résistance Vasculaire Pulmonaire (IRVP), mesurés après cathétérisme cardiaque droit
- délai d'atteinte du VO₂ max
- Evolution de la classe fonctionnelle OMS

Résultats

Tableau 1 : caractéristiques démographiques des patients inclus

Nombre de patients randomisés (%)	groupe sildénafil			3 doses groupées	groupe placebo
	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée		
	42	56	77	175	60
ITT ¹	42 (100)	55 (98,2)	77 (100)	174 (99,4)	60 (100)
Age					
1 - 4 ans	0	9 (16,4)	19 (24,7)	28 (16,1)	7 (11,7)
5 - 12 ans	25 (59,5)	28 (50,9)	36 (46,8)	89 (51,1)	37 (61,7)
13 - 17 ans	17 (40,5)	18 (32,7)	22 (28,6)	57 (32,8)	16 (26,7)
Poids					
Moyen (intervalle)	38,2 (20,0-105)	32,1 (8,6-106,0)	25,8 (8,2-61,0)	30,8 (8,2-106,0)	29,3 (9,1-60,0)
Etiologie					
HTAP idiopathique	12 (28,6)	19 (34,5)	26 (33,8)	57 (32,8)	21 (35,0)
HTAP post-réparation	14 (33,3)	16 (29,1)	25 (32,5)	55 (31,6)	16 (26,7)

⁴ Les données de pharmacocinétiques (modélisation des concentrations plasmatiques cibles) suggèrent une similitude chez ces patients entre les doses faible et moyenne de sildénafil.

	groupe sildénafil			3 doses groupées	groupe placebo
	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée		
chirurgicale HTAP avec shunt congénital	16 (38,1)	20 (36,4)	26 (33,8)	62 (35,6)	23 (38,3)
Classe fonctionnelle OMS n (%)					
I	9 (22,5)	20 (37,0)	21 (27,6)	50 (29,4)	25 (41,7)
II	22 (55,0)	25 (46,3)	43 (56,6)	90 (52,9)	29 (48,3)
III	9 (22,5)	8 (14,8)	12 (15,8)	29 (17,1)	6 (10,0)
IV	0	1 (1,9)	0	1 (0,6)	0
Age et aptitude à réaliser l'épreuve d'effort					
< 7 ans	2 (4,8)	17 (30,9)	28 (36,4)	47 (27,0)	16 (26,7)
≥ 7 ans inaptes	12 (28,6)	10 (18,2)	20 (26,0)	42 (24,1)	14 (23,3)
≥ 7 ans aptes	28 (66,7)	28 (50,9)	29 (37,7)	85 (48,9)	30 (50,0)

[†] Sujets randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

A l'inclusion, l'HTAP était idiopathique chez environ 33% des patients sous sildénafil, 35% des patients sous placebo et secondaire à une maladie congénitale cardiaque chez 67% des patients sous sildénafil et 65% des patients sous placebo.

Etaient âgés de moins de 7 ans, 27% des patients inclus (63/234), soit 171 patients âgés de 7 ans ou plus.

La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle I (75/234, 32%) ou II (119/234, 51%), peu de patients étaient en classe III (35/234, 15%) ou IV (1/234, 0,4%); pour 3/234 patients, la classe fonctionnelle était inconnue.

Tableau 2 : valeurs basales des critères d'efficacité

	groupe sildénafil			3 doses groupées	groupe placebo
	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée		
Nombre de patients aptes à l'épreuve d'effort	24	26	27	77	29
VO ₂ max moyen (DS) ml/kg/min	17,37 (4,36)	18,03 (4,70)	17,43 (3,70)	17,61 (4,22)	20,02 (3,80)
Temps VO ₂ max (DS) secondes	414,54 (123,13)	452,27 (141,88)	433,81 (108,69)	434,04 (124,44)	466,43 (139,14)
VO ₂ max théorique moyen (DS) %	43,15 (10,46)	45,32 (12,25)	46,07 (10,84)	44,91 (11,15)	51,16 (12,18)
PAPm (DS) mmHg	66,3(22,2)	61,9(18,1)	61,6(23,9)	62,8(21,7)	59,4(21,6)
IRVP moyen (DS) unités Wood/m ²	23,5(15,2)	19,0(13,8)	20,9(19,0)	20,9(16,6)	16,1(12,0)
Index Cardiaque moyen (DS) L/minute/m ²	2,95 (1,16)	3,40 (1,85)	3,73 (2,09)	3,44 (1,84)	4,08 (2,31)
DS = déviation standard, IRVP = Index des Résistances Vasculaires Pulmonaires, PAPm= Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne					

Le VO₂ max moyen initial a été comparable entre les groupes de traitement par sildénafil (17,37 à 18,03 ml/kg/min) et légèrement plus élevé dans le groupe placebo (20,02 ml/kg/min).

Critère principal de jugement :

Cent-quinze patients ont été aptes à réaliser l'épreuve d'effort. Parmi ceux-ci, 106 ont été inclus dans l'analyse.

Tableau 3 : variation du VO₂ max à 16 semaines - population ITT

Groupe de Traitement	groupe sildénafil			3 doses groupées	groupe placebo
	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée		
Nombre de patients	24	26	27	77	29
VO₂ max moyenne (DS) ml/kg/mn					
Niveau initial	17,37 (4,36)	18,03 (4,70)	17,43 (3,70)	17,61 (4,22)	20,02 (3,80)
16ème semaine	18,40 (5,61)	20,39 (6,16)	19,00 (3,59)	19,28 (5,21)	20,01 (4,44)
Variation/niveau initial %	6,44 (20,16)	13,40 (19,5)	10,58 (15,51)	10,24 (18,39)	0,53 (15,91)
- Variation moyenne vs placebo (DS)	3,81 (5,0)	11,33 (4,84)	7,98 (4,85)	7,71 (3,98)	NA
- IC 95%	[-6,11 ; 13,73]	[1,72 ; 20,94]	[-1,64 ; 17,6]	[-0,19 ; 15,6]	NA
- p	NA	NA	NA	NS	NA

Aucune différence n'a été observée entre le groupe sildénafil toutes doses confondues et le groupe placebo.

Critères secondaires de jugement :

Il n'a pas été observé de différence entre le groupe sildénafil toutes doses confondues et le placebo sur les critères PAP moyenne et temps d'atteinte du VO₂ max.

L'index cardiaque a augmenté de 0,74 l/min/m² (IC95% [0,14 ; 1,34], p=0,015) dans le groupe sildénafil toutes doses confondues par rapport au groupe placebo.

Une différence de -4,1 Wood/m² sur l'IRVP (IC95% [-8,0 ; -0,2], p=0,041) en faveur du groupe sildénafil par rapport au placebo a été observée.

Chez les patients en classe fonctionnelle II, III ou IV à l'inclusion, il n'y a pas eu de modification de classe fonctionnelle chez 84 patients du groupe sildénafil (n=120) et 31 patients du groupe placebo (n=35). Une amélioration d'une classe fonctionnelle a été observée chez 32 patients sous sildénafil et 4 sous placebo.

3.1.2. Etude A1481156 (résultats de l'analyse intermédiaire au 15 mai 2009)

Objectif principal : évaluer la tolérance à long terme du traitement par sildénafil chez les enfants atteints d'HTAP.

Objectifs secondaires : évaluer l'efficacité à long terme. Une épreuve d'effort cardio-respiratoire a été réalisée chez les patients physiquement aptes à la 36^{ème} semaine (soit 1 an après la randomisation dans l'étude initiale A1481131). D'autres paramètres ont été évalués tel que le changement de classe fonctionnelle. Une analyse de survie a aussi été réalisée.

Cette étude a inclus les patients ayant terminé l'étude A1481131.

Les patients inclus dans cette phase d'extension ont reçu une des 3 doses de sildénafil (faible, moyenne ou élevée) à l'exception des patients randomisés sous placebo dans l'étude A1481131 qui ont été randomisés dans un des 3 groupes de traitement par sildénafil en fonction de leur poids⁵.

Au total, 229 patients ont reçu du sildénafil au cours de cette phase d'extension : 55 patients à une dose faible, 74 à dose moyenne, 100 à dose élevée.

Ont été traités par sildénafil 206 patients à 1 an, 129 à 2 ans et 88 à 3 ans.

⁵ ≥8-20 kg: sildénafil à dose moyenne ou élevée selon un ratio 1:2.

>20-45 kg et >45 kg: sildénafil à dose faibles, moyenne ou élevée selon un ratio 1:1:1

55 patients parmi les 60 qui avaient reçu du placebo dans l'étude A1481131 ont été randomisés dans les groupes sildénafil

Résultats sur les critères d'évaluation

VO₂ max

A 1 an, le VO₂ max a augmenté de 1,67 ml/kg/min dans le groupe dose faible (valeur initiale moyenne de 18,30 ml/kg/min, n=33), de 0,58 ml/kg/min dans le groupe dose moyenne (valeur initiale moyenne de 18,11 ml/kg/min, n=32), de 0,15 ml/kg/min dans le groupe dose élevée (valeur initiale moyenne de 17,78 ml/kg/min, n=35).

Classe fonctionnelle OMS

A 1 an, la majorité des patients n'avaient pas eu d'évolution de leur classe fonctionnelle (60% des patients dans le groupe dose faible, n=55 ; 63,5% des patients du groupe dose moyenne, n=74 et 65% des patients du groupe dose élevée, n=100). Une amélioration d'une classe fonctionnelle a été observée chez 3 patients du groupe dose faible, 9 du groupe dose moyenne et 6 du groupe dose élevée. Une détérioration d'une classe a été notée chez 12 patients dans les groupes dose faible et dose moyenne et 15 patients du groupe dose élevée.

A 3 ans, il n'y a pas eu de modification de la classe fonctionnelle chez 32,3% des patients sous dose faible (n=31), 43,9% des patients sous dose moyenne (n=41) et 41,4% des patients sous dose élevée (n=58).

Une amélioration d'une classe fonctionnelle a été observée chez 5 patients sous dose faible et sous dose élevée, 1 du groupe dose moyenne.

Une aggravation d'une classe a été notée chez 5 patients du groupe dose faible et 9 patients dans les groupes dose moyenne et dose élevée.

Survie globale

A 1 an, le taux de survie a été de 100% dans les groupes doses faible et moyenne, de 99% dans le groupe dose élevée.

A 2 ans, ce taux a été de 98,2% dans le groupe dose faible, de 97,3% dans le groupe dose moyenne et de 93% dans le groupe dose élevée.

A 3 ans, il était de 96,4% dans le groupe dose faible, de 93,2% dans le groupe dose moyenne et de 91% dans le groupe dose élevée.

Ces données doivent être interprétées avec précaution en raison de la censure des patients perdus de vue qui a pu conduire à une surestimation des taux de survie.

3.2. Données de tolérance

3.2.1. Etude A1481131

Dans le groupe sildénafil (toutes doses combinées), 174 patients ont eu un événement indésirable (42 dans le groupe dose faible, 55 dans le groupe dose moyenne, 77 dans le groupe dose élevée) ; 60 dans le groupe placebo.

Les effets indésirables liés au traitement ont concerné 46/174 patients du groupe sildénafil, 14/60 patients du groupe placebo.

Un arrêt de traitement pour événement indésirable (de toute cause ou lié au traitement) a été noté chez 4 patients du groupe sildénafil, aucun du groupe placebo.

Les principaux événements indésirables rapportés ont été :

- céphalée chez 22,9% des patients du groupe sildénafile toutes doses combinées (40/174) et 25% des patients sous placebo (15/60). Pour 17 patients du groupe sildénafile et 7 patients sous placebo, la céphalée a été considérée comme liée au traitement.
- vomissements chez 16,1% des patients du groupe sildénafile toutes doses combinées (28/174) et 5 patients sous placebo. Pour 9 patients du groupe sildénafile et 1 du groupe placebo, les vomissements ont été considérés comme liés au traitement.
- pyrexie chez 13,2% des patients du groupe sildénafile toutes doses combinées (23/174) et 1 patient sous placebo. Pour 3 patients du groupe sildénafile, la pyrexie a été considérée comme liée au traitement.
- infection des voies respiratoires supérieures⁶ chez 11,5% des patients du groupe sildénafile toutes doses combinées (20/174) et 6,7% des patients sous placebo (4/60).
- diarrhée chez 8% des patients du groupe sildénafile toutes doses combinées (14/174) et 6 patients sous placebo. Pour 2 patients du groupe sildénafile et 1 du groupe placebo, la diarrhée a été considérée comme liée au traitement.

En majorité, ces événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée. Neuf patients ont eu un événement indésirable d'intensité sévère (dont 7 du groupe sildénafile).

Dix-huit événements indésirables graves ont concerné 11 patients. Ont été rapportés :

- une dyspnée, une cyanose, une syncope, une rectorragie chez un patient traité par du sildénafile à dose faible,
- une pneumonie et une infection des voies respiratoires supérieures chez un patient traité par du sildénafile à dose moyenne,
- une gastroentérite, une pyrexie, une infection des voies respiratoires supérieures, un stridor, un bronchospasme, une bradycardie, une pneumonie, une arythmie ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive chez 7 patients traités par du sildénafile à dose élevée ; le stridor et l'arythmie ventriculaire ayant été considérés comme liés au traitement,
- de la diarrhée et une pneumonie chez 2 patients ayant reçu le placebo.

3.2.2 Etude A1481156

Des événements indésirables ont été observés chez 52/55 patients du groupe dose faible, 71/74 patients du groupe dose moyenne et 85/100 patients du groupe dose élevée.

Des effets indésirables liés au traitement ont concerné 21 patients du groupe dose faible, 26 du groupe dose moyenne et 35 du groupe dose élevée. Chez 9 patients, ces événements étaient d'intensité sévère.

Six patients ont rapporté chacun un effet indésirable grave considéré comme lié au traitement. Il s'agissait d'une convulsion dans le groupe dose moyenne, d'une hypersensibilité, d'un stridor, d'une hypoxie, d'une arythmie ventriculaire et d'une infection des voies respiratoires dans le groupe dose élevée.

En majorité, les événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée ; des événements sévères ont été observés chez 55/229 patients (24,0%) ayant reçu du sildénafile, dont 9 ont eu un effet sévère considéré comme lié au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : infections des voies respiratoires supérieures (58/229 patients, 25,3%), céphalée (53/229 patients, 23,1%) et vomissements (52/229 patients, 22,7%).

Les effets indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquemment observés ont été : céphalée (30/229 patients, 13,1%) et vomissements (15/229 patients, 6,6%).

⁶ Nasopharyngite, pharyngite, rhinite, laryngite, sinusite, amygdalite, sinusite virale et infection virale

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont concerné 2 patients dans le groupe dose faible et 5 patients dans chacun des deux autres groupes.

Vingt-trois décès ont été rapportés au 15 mai 2009 (13/100 patients (13%) dans le groupe dose élevée, 7/74 patients (9%) dans le groupe dose moyenne et 3/55 patients (5%) dans le groupe dose faible. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

3.2.3. Données d'exposition au sildénafil

Selon les données IMS, entre le 2^{ème} trimestre 2005 et le 1^{er} trimestre 2009, 61 728 patients atteints d'HTAP, dont 14 644 âgés de moins de 18 ans, ont été exposés au sildénafil.

Une revue cumulative des déclarations spontanées jusqu'au 30 octobre 2009 a identifié 816 cas (incluant 1 681 événements) d'utilisation du sildénafil dans la population pédiatrique. Comme dans la population adulte, les événements indésirables pouvant être attribués à l'HTAP du patient (ex : dyspnée, hypoxie, signes et symptômes d'une insuffisance cardiaque) ont été majoritairement retrouvés. Des événements similaires associés à l'effet vasodilatateur du sildénafil (ex : céphalées, bouffée vasomotrice), ont été parmi les plus fréquemment rapportés.

Des cas de diminution ou de perte brutales de l'audition ont été rapportés après commercialisation et au cours d'essais cliniques chez un petit nombre de patients avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil. Un autre événement indésirable a été rapporté, les rashes.

3.2.4. Plan de minimisation du risque spécifique à la population pédiatrique

Afin de renforcer la surveillance post-AMM, l'EMA a décidé :

- les activités de pharmacovigilance seront approfondies lorsque des événements indésirables seront notifiés dans la population pédiatrique au cours des études cliniques et en notification spontanée
- le RCP du produit a été mis à jour avec des paragraphes dédiés à la population pédiatrique : recommandation d'utilisation, effets indésirables
- une analyse des caractéristiques des patients de l'étude A1481131 ayant développé une infection des voies respiratoires supérieures, une bronchite, une pneumonie ou tout événement indésirable suggérant une infection respiratoire sera réalisée
- une forme galénique en suspension buvable a été développée (AMM obtenue le 21 mars 2012, dossier en cours de soumission au SEM).

3.2.5. Lettre de l'Afssaps aux prescripteurs⁷ :

Il a été rappelé aux prescripteurs de REVATIO de ne pas prescrire des doses supérieures à celles recommandées dans le RCP du produit.

En effet, les données des essais cliniques (présentées dans ce document) ont montré un taux de mortalité plus élevé dans les groupes de patients recevant des doses élevées de sildénafil comparativement aux groupes de patients recevant des doses plus faibles.

Pour rappel, la dose recommandée dans le RCP est de 10 mg trois fois par jour chez les patients de poids corporel ≤ 20 kg, et de 20 mg trois fois par jour chez les patients de poids corporel > 20 kg.

⁷ Communication sur l'augmentation du taux de mortalité lors de l'utilisation en pédiatrie de REVATIO (sildénafil) à des doses supérieures aux doses recommandées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) – le 25 octobre 2011

Sont considérées comme doses élevées des doses de 20 mg chez les patients de poids corporel compris entre 8 et 20 kg, de 40 mg chez les patients de poids corporel compris entre 20 et 45 kg, de 80 mg pour un poids > 45 kg.

Parmi les patients inclus qui ont été suivis pendant 3 ans et pour certains jusqu'à 7 ans, un taux de décès plus important a été observé dans le groupe sildénafil à doses élevées. L'incidence des décès dans les groupes sildénafil à doses élevées, moyennes et faibles était respectivement de 20% (20 sur 100), 14% (10 sur 74) et 9% (5 sur 55).

Le Comité de suivi de l'étude (DMC) a conclu que, dans cette étude clinique, les doses élevées de sildénafil étaient associées à une augmentation du taux de décès comparativement aux doses faibles.

Sur la base des informations disponibles, la sécurité et l'efficacité de REVATIO demeurent, pour l'Afssaps, favorables dans le traitement de l'HTAP en pédiatrie, lorsque le traitement est administré selon les doses recommandées dans le RCP.

3.3. Point sur l'évaluation par l'EMA

Lors de l'évaluation par le CHMP de l'extension d'indication « traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans » pour REVATIO 20 mg en comprimés pelliculés, les laboratoires Pfizer avaient pris l'engagement auprès du CHMP et du PDCO (Paediatric Committee) de développer une forme galénique adaptée à l'usage de REVATIO chez l'enfant atteint d'HTAP.

Une poudre pour suspension orale a donc été développée, forme jugée la plus adaptée aux enfants âgés de 1 an à 6 ans et qui ne pourraient pas avaler les comprimés de REVATIO. La préparation extemporanée de la suspension buvable à partir des comprimés de REVATIO 20 mg a été validée temporairement dans l'attente du développement de cette nouvelle forme galénique.

Le développement de cette nouvelle forme repose sur des données pharmacocinétiques, à savoir une étude ayant démontré la bioéquivalence entre la suspension buvable et les comprimés. Un PGR est prévu selon les mêmes spécifications que celles exigées pour REVATIO 20 mg, comprimés pelliculés.

3.4. Conclusion

Efficacité

Le sildénafil, a été évalué pendant 16 semaines dans une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle versus placebo, chez 234 patients âgés de 1 à 17 ans ayant une HTAP idiopathique ou secondaire à une cardiopathie congénitale.

Les patients inclus étaient répartis dans 4 groupes : 3 groupes avec des doses croissantes de sildénafil : dose faible (10 mg), dose moyenne (10, 20 ou 40 mg) ou élevée (20, 40 ou 80 mg) et le groupe placebo. Les traitements étaient administrés trois fois par jour.

La majorité des patients était âgée de 7 ans ou plus (73% des patients) et la plupart d'entre eux étaient en classe fonctionnelle OMS I (32%) ou II (51%). Peu de patients étaient en classe fonctionnelle III (15% des patients). L'HTAP était secondaire à une maladie congénitale cardiaque chez 67% des patients sous sildénafil et 65% des patients sous placebo.

Le critère principal de jugement était la variation entre la valeur initiale et celle à la 16^{ème} semaine du pic de consommation d'oxygène VO₂ max (en %, normalisée au poids corporel). Il a été évalué chez 106 patients (77 sous sildénafil et 29 sous placebo) jugés aptes à l'épreuve d'effort cardio-respiratoire.

La variation du VO₂ max à 16 semaines n'a pas été différente entre sildénafil toutes doses confondues et placebo.

Les critères secondaires de jugement étaient hémodynamiques.

La PAP moyenne et le temps d'atteinte du VO₂ max n'ont pas été différents entre sildénafil toutes doses confondues et placebo. Une amélioration de l'index cardiaque (différence :

0,74 l/min/m² ; IC95% [0,14 ; 1,34], p=0,015) et une réduction de l'index de résistance vasculaire pulmonaire (différence : -4,1 Wood/m² ; IC95% [-8,0 ; -0,2], p=0,041) ont été observées dans le groupe sildénafil toutes doses confondues par rapport au groupe placebo. Chez les patients en classe fonctionnelle II, III ou IV à l'inclusion, il n'y a pas eu de modification de classe fonctionnelle chez 84 patients du groupe sildénafil (n=120) et 31 patients du groupe placebo (n=35).

Cette étude était suivie d'une phase d'extension en ouvert chez 229 patients qui tous ont reçu du sildénafil. Seuls, les résultats intermédiaires (au 15 mai 2009) sont disponibles. Compte tenu de la méthodologie de cette phase d'extension, aucune conclusion formelle ne peut être tirée quant à l'efficacité à long terme. Cependant, il est souligné qu'à 3 ans, le taux de survie était de 96,4% dans le groupe dose faible, de 93,2% dans le groupe dose moyenne et de 91% dans le groupe dose élevée. Ce taux de survie à 3 ans observé sous sildénafil semble plus élevé que celui observé avec d'autres médicaments. En effet, avant la commercialisation des vasodilatateurs artériels pulmonaires, le taux de survie des enfants ayant une HTAP idiopathique était de 50% 1 an après le diagnostic et de 38% 3 ans après le diagnostic. Depuis la mise à disposition de nouveaux traitements le taux de survie s'est amélioré. Ainsi la survie moyenne des enfants traités par époprosténol (prostacycline) atteint 84 mois, avec des taux de survie de 94% à 1 an, de 88% à 3 ans, de 81% à 5 ans et de 61% à 10 ans⁸.

Tolérance

Les principaux événements indésirables rapportés dans l'étude contrôlée ont été céphalées, vomissements, pyrexie, infections des voies respiratoires supérieures et diarrhée. L'intensité de la majorité de ces événements a été faible ou modérée.

Dans la phase en ouvert, les événements indésirables les plus fréquents ont été infections des voies respiratoires supérieures, céphalée et vomissements. Vingt-trois décès ont été rapportés au 15 mai 2009 (13/100 patients (13%) dans le groupe dose élevée, 7/74 patients (9%) dans le groupe dose moyenne et 3/55 patients (5%) dans le groupe dose faible. L'analyse des données, plus de 7 ans après le début de l'étude, a rapporté 35 décès survenus soit sous traitement soit au cours du suivi post traitement. L'incidence des décès dans les groupes sildénafil à doses élevées, moyennes et faibles était respectivement de 20% (20/100 patients), 14% (10/74) et 9% (5/55)⁹. Le Comité de suivi de l'étude a conclu que les doses élevées de sildénafil étaient associées à une augmentation du taux de décès comparativement aux doses faibles. Ainsi, il est recommandé de ne pas utiliser des doses élevées de sildénafil chez des enfants. Or, on ne dispose que des résultats pour les doses combinées, les doses faibles ou moyennes n'ayant pas été analysées de façon indépendante.

Cette étude développée dans le cadre d'un programme pédiatrique a certaines limites qui peuvent en expliquer les résultats à commencer par le choix du critère principal de jugement.

- L'épreuve d'effort cardio-respiratoire est habituellement utilisée chez l'adulte pour diagnostiquer et pronostiquer la capacité d'exercice et pour prédire le devenir de patients atteints de troubles respiratoires ou cardiaques¹⁰. Une augmentation du pic de VO₂ est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle mais dont le retentissement clinique n'est pas étayé.
- Le périmètre de marche au test de 6 minutes est le critère principal de jugement de l'ensemble des essais thérapeutiques contrôlés versus placebo ayant conduit à l'AMM chez les patients adultes. Ce critère est un moyen simple d'évaluer le handicap fonctionnel du patient, la tolérance à l'effort mais subjectif car influencé par le poids, la taille, le sexe,

⁸ De Wolf, D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 168, 515-522 (2009).

⁹ Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Dans la majorité des cas, les décès sont survenus chez des patients en classe fonctionnelle III ou IV et ayant une hypertension artérielle pulmonaire primitive.

¹⁰ Ce test inclut la spirométrie standard, les pressions artérielles, l'ECG, la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) et des mesures ventilatoires au pic de l'exercice. Le pic de consommation d'oxygène (VO₂) est le paramètre utilisé pour évaluer la capacité d'exercice aérobie chez les adultes et les enfants.

la motivation du patient¹¹. Ce critère n'a pas été retenu pour l'évaluation de l'efficacité chez l'enfant, les résultats pouvant être moins reproductibles en raison d'une coopération et d'une motivation variable.

- Le délai d'aggravation clinique, critère composite jugé comme le plus pertinent sur le plan clinique mais dont il faudrait bien définir les composants (hospitalisations, progression de la maladie, transplantations, mortalité toute cause ...) ^{12, 13, 14} aurait pu être analysé.

Par ailleurs, la question de la puissance de cette étude se pose également. Le nombre de sujets nécessaires à inclure a été estimé à 2 reprises, la différence à mettre en évidence sur le critère principal de jugement entre les groupes de traitement et le placebo étant difficiles à estimer en l'absence de données spécifiques à l'HTAP de l'enfant et l'adolescent.

Enfin, les patients inclus dans les groupes sildénafil avaient une HTAP plus sévère sur le plan hémodynamique comparés aux patients du groupe placebo mais l'HTAP n'était pas symptomatique chez certains patients, l'étude ayant inclus un tiers de patients en classe fonctionnelle I.

3.5. Stratégie thérapeutique¹⁵

L'algorithme de traitement de l'HTAP de l'enfant est identique à celui de l'HTAP de l'adulte malgré des données chez l'enfant limitées et de méthodologie peu rigoureuse (pas d'essais cliniques contrôlés¹⁶).

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique pour permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic est importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement¹⁷.

La stratégie thérapeutique recommandée ^{17,18,19, 20} est la suivante :

Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants²¹, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

¹¹ Galie n. and al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009;30: 2493-2537

¹² Lewis Rubin and Gérald Simonneau. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16 (suppl 1):S43-S46

¹³ N.Galie and al. Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension :results and implications. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16 (suppl 1):S11-S19

¹⁴ V. McLaughlin and al. end points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:S97-S107

¹⁵ ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.

¹⁶ Il s'agit d'un consensus d'experts.

Barst, R. J., Ertel, S. I., Beghetti, M. & Ivy, D. D. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 37, 665-677 (2011).

¹⁷ O. Sanchez et coll. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. Commentaires sur les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). 2010, vol. 27, no2, pp. 141-150

¹⁸ Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53/ 1573-1619.

¹⁹ Avran Goldberg. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. *Cardiology in Review.* March/April 2010 - Volume 18 - Issue 2 - pp 85-88

²⁰ Joe R.Anderson et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiology in Review.* May/June 2010 - Volume 18 - Issue 3 - pp 148-162

²¹ Leur usage chez l'enfant est controversé en l'absence de données

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

- par voie orale les antagonistes de l'endothéline (bosentan-TRACLEER disposant d'une présentation galénique destinée aux enfants ; ambrisentan-VOLIBRIS) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil-REVATIO ou tadalafil-ADCIRCA), le tadalafil et l'ambrisentan n'étant pas recommandés chez les enfants de moins de 18 ans
- par voie inhalée l'iloprost (VENTAVIS) en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan, même si la mise sous traitement et sa poursuite sont difficiles chez l'enfant
- 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. De plus, les douleurs locales au site d'injection posent des problèmes chez l'enfant.
- en perfusion continue l'époprosténol (FLOLAN). Les données chez l'enfant sont limitées mais les taux de survie observés sont de 94% à 1an, 88% à 3 ans et 81% à 5 ans.

Les spécialités TRACLEER, VOLIBRIS, ADCIRCA et REVATIO sont indiquées dans la prise en charge de l'HTAP des patients de classe fonctionnelle II.

Aucun traitement sauf TRACLEER n'est recommandé chez les patients de moins de 18 ans. TRACLEER est le seul traitement recommandé dans le traitement de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire représente le traitement de dernière intention.

Dans la plupart des essais cliniques, une des principales limites est que les patients restent symptomatiques avec une qualité de vie peu améliorée malgré les traitements²². Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces différents traitements est difficilement appréciable.

L'évaluation du traitement est effectuée 3 à 4 mois après son instauration. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier par le centre de compétence.

Il est important de souligner l'importance d'un suivi régulier de ces patients, afin de contrôler l'efficacité des traitements ou, au contraire, une aggravation sous traitement. Chez l'enfant, toute infection des voies respiratoires (hautes ou basses) doit être traitée très rapidement pour éviter une détérioration délétère.

Place de REVATIO dans la stratégie thérapeutique

L'HTAP de l'enfant est une pathologie très grave pour laquelle il n'y a que très peu d'alternatives. En pratique, sont utilisées les spécialités recommandées chez l'adulte mais sans schéma posologique validé par une AMM chez les enfants et adolescents excepté pour la spécialité TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles.

Les spécialités REVATIO répondent ainsi au besoin thérapeutique de formulation pédiatrique. L'utilisation de préparations extemporanées à partir de comprimés de sildénafil fait partie de la pratique clinique actuelle.

Grâce à sa formulation, il est attendu pour REVATIO 10 mg/ml en poudre pour suspension buvable une meilleure adaptation posologique du traitement chez l'enfant ainsi qu'une administration facilitée, y compris chez l'adulte ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés.

Il est rappelé que ce traitement doit être uniquement initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

²² Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol 2009; 53: 1573-1619.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP est une maladie pulmonaire touchant le pronostic vital, rare, caractérisée par une obstruction progressive des artères pulmonaires de petit calibre, conduisant à l'élévation progressive des pressions artérielles pulmonaires et à une insuffisance cardiaque droite. L'HTAP est définie par une élévation au cathétérisme cardiaque droit de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos sans élévation de la pression capillaire pulmonaire. L'asthénie, la dyspnée, les douleurs thoraciques et le retard staturo-pondéral constituent les signes cliniques les plus fréquents chez l'enfant. La médiane de survie sans traitement symptomatique est inférieure à un an²³ chez l'enfant (de l'ordre de 2,5 ans pour les patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III et de 4,8 ans pour les HTAP de classe fonctionnelle II)²⁴.

La spécialité REVATIO a pour objectif le traitement symptomatique de l'HTAP.

La réponse au traitement peut être difficile à quantifier chez les enfants²⁵ qui sont atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une cardiopathie congénitale. Ces deux étiologies ne requièrent pas la même évaluation de la réponse au traitement et n'ont pas le même pronostic même si leur prise en charge est quasi identique²⁶.

La démonstration de l'efficacité du sildénafil n'a pas été apportée par l'étude déposée par le laboratoire et ce, compte tenu de certaines limites (puissance de l'étude, profil des patients inclus...). Cependant, le profil de tolérance du sildénafil est connu car proche de celui observé chez l'adulte. Les données de suivi en ouvert suggèrent, malgré leurs limites, des taux de survie à 3 ans sous sildénafil plus élevés que ceux observés sous époprosténol, alternative n'ayant pas l'AMM dans l'HTAP de l'enfant mais pouvant être utilisée (cf paragraphe 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique).

Le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme faible.

Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. Mis à part la spécialité TRACLEER en comprimé dispersible et quadri sécable, il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses pouvant être administrées chez l'enfant et l'adolescent. De plus, leur utilisation n'est pas validée par les autorités d'enregistrement.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés. Compte-tenu de la prévalence estimée de la maladie chez l'enfant (3,7 cas par millions²⁷), le fardeau de la pathologie correspondant à la population pédiatrique ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire 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 les spécialités REVATIO en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

²³ Estimée à 10 mois selon les recommandations européennes de traitement de l'HTAP (2009)

²⁴ D. Montani et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. AMC pratique. N°179. Juin 2009

²⁵ Haworth, S. G. & Beghetti, M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 16 Suppl 1, S35-41 (2010).

²⁶ Haworth, S. G. & Beghetti, M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 16 Suppl 1, S35-41 (2010).

²⁷ Fraisse A et al. A French registry of pulmonary arterial hypertension in children : baseline characteristics. *European Heart Journal* 2007; 28 (Abstract supplement), 631.

Les éléments disponibles ne permettent donc pas de présumer que les spécialités REVATIO apporteront une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités REVATIO.

Ainsi, malgré un niveau de preuve très faible, mais compte-tenu :

- du fait qu'il s'agit d'une affection très grave atteignant des enfants,
- du fait que les alternatives thérapeutiques sont très limitées,
- de la réponse apportée au besoin d'une formulation pédiatrique,
- d'un effet sur la survie globale,
- et sous réserve d'une prescription après avis spécialisé,

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par les spécialités REVATIO est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP,
- 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 atteints d'HTAP et chez les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés.

4.3. Population cible

L'incidence réelle de l'HTAP idiopathique chez l'enfant est inconnue. L'incidence de l'HTAP estimée à partir des données du registre national de l'HTAP en France est de 2,4 cas/million d'adultes/an, l'HTAP idiopathique et familiale représentant 43% des cas (la prévalence se situe entre 5 et 52 cas par million d'adultes en fonction de la population étudiée)²⁸. On estime que la prévalence chez l'enfant serait du même ordre²⁹.

Aucune donnée n'est disponible sur la prévalence et l'incidence de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale chez l'enfant. Chez l'adulte, la prévalence de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunts gauche-droite a été estimée entre 1,6 et 12,5 cas par million d'adultes dans les pays occidentaux^{22,30}.

Une analyse de la base PMSI a été effectuée pour y rechercher tous les séjours hospitaliers (public ou privé) associés à une hypertension pulmonaire et dénombrer ensuite grâce au chaînage séjour-patient le nombre de patients hospitalisés avec l'un des diagnostics suivants : hypertension pulmonaire primitive, autres hypertensions pulmonaires secondaires.

²⁸ Humbert, M. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 1023-1030 (2006).

²⁹ Barst, R. J., Ertel, S. I., Beghetti, M. & Ivy, D. D. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 37, 665-677 (2011).

³⁰ Peacock, A. J., Murphy, N. F., McMurray, J. J., Caballero, L. & Stewart, S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30, 104-109 (2007).

En 2009 :

- 203 enfants âgés de 1 à 17 ans ont été hospitalisés pour un diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive, dont 111 âgés de 1 à 7 ans et 92 âgés de 8 à 17 ans
- 112 enfants âgés de 1 à 17 ans ont été hospitalisés pour un diagnostic « autres hypertensions pulmonaires secondaires », dont 76 âgés de 1 à 7 ans et 46 âgés de 8 à 17 ans.

Sachant que l'HTAP est un sous-groupe d'hypertension pulmonaire et représente 5 à 10% des hypertensions pulmonaires, on peut estimer que la population cible de REVATIO dans l'indication pédiatrique est de 100 à 200 patients.

4.4. Recommandations de la Commission de la transparence

- REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé :
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 suivante : « *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans.* »
- REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable :
Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.