



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

THELIN 100 mg, comprimé enrobé
B/28 (CIP : 379 171-7)

Laboratoires ENCYSIVE FRANCE

sitaxentan

Liste I

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 10 août 2006

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sitaxentan

1.2. Indications

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer la capacité à l'exercice chez les patients en classe fonctionnelle III ¹. (classification OMS). L'efficacité du traitement a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite.

1.3. Posologie

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

THELIN doit être administré par voie orale à la dose de 100 mg une fois par jour. Il peut être pris avec ou sans aliments et à tout moment de la journée.

En cas de détérioration clinique malgré un traitement par THELIN pendant au moins 12 semaines, d'autres traitements devront être envisagés. Néanmoins, certains patients n'ayant montré aucune réponse après 12 semaines de traitement ont réagi favorablement à la 24^{ème} semaine ; par conséquent, dans certains cas un traitement de 12 semaines supplémentaires peut être envisagé.

L'augmentation des doses n'apporte pas de bénéfice au regard des effets indésirables attendus, notamment en termes d'hépatotoxicité.

Interruption de traitement

L'arrêt brutal du traitement par le sitaxentan est peu documenté. Il n'a pas été observé d'événement évocateur d'un effet rebond.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été mené d'étude chez des patients présentant une insuffisance hépatique. THELIN est contre-indiqué chez les patients présentant une augmentation des transaminases hépatiques avant la mise en route du traitement [> 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)].

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Enfant et l'adolescent (< 18 ans).

En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans.

Sujets âgés :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

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.

Patients prenant d'autres médicaments :

L'efficacité et la sécurité de THELIN lors de son administration concomitante avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (ex : époprosténol, sildénafil, iloprost) n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administrations concomitantes.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

C : Système cardiovasculaire
C02 : Anti-hypertenseurs
C02K : Autres anti- hypertenseurs
C02KX : Autres anti- hypertenseurs
C02KX02 : sitaxentan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

TRACLEER (bosentan), comprimé pelliculé, indiqué dans le 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 NYHA III.

L'efficacité a été démontrée dans :

- l'HTAP primitive (idiopathique et familiale)
- l'HTAP associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée.
- l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- REVATIO (sildénafil), inhibiteur de la phosphodiesterase, administré par voie orale, indiqué dans le traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif.
- FLOLAN (époprosténol sodique), prostacycline, administré par perfusion I.V. continue, indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : hypertension artérielle pulmonaire idiopathique – familiale ou sporadique, hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique, chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).
- VENTAVIS (iloprost) 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, analogue de la prostacycline, indiqué dans le traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III.
- REMODULIN (tréprosténol sodique), analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée continue, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé à l'appui de sa demande les résultats de 5 études :

- L'étude **FPH01**, étude de phase IIb/III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de THELIN comparées à celles du placebo chez 178 patients atteints d'HTAP.

- L'étude **FPH02**, étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THELIN à celles d'un placebo chez 247 patients atteints d'HTAP. Cette étude comportait également un bras TRACLEER en ouvert.

- L'étude **FPH03**, étude ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de THELIN, pour laquelle seuls des résultats intermédiaires sont disponibles.

- l'étude **FPH04**, étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THELIN associé au traitement conventionnel de l'HTAP à celles d'un placebo chez 98 patients atteints d'HTAP.

- l'étude **FPH06**, étude comparative, randomisée, en double aveugle, évaluant deux doses de THELIN après échec thérapeutique d'un traitement sous TRACLEER.

Ne seront détaillées dans cet avis que les études comparatives, randomisées, en double aveugle (c'est à dire les études FPH01, FPH02, FPH04 et FPH06).

3.1. RESULTATS D'EFFICACITE

3.1.1. ETUDE FPH01²

Méthodologie

Etude de phase IIb/III comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de THELIN comparées à celles du placebo chez 178 patients atteints d'HTAP.

La durée de traitement a été de 12 semaines.

Critères d'inclusion

Hommes et femmes âgés de 16 à 75 ans, atteints d'HTAP idiopathique ou secondaire (connectivite ou shunt gauche-droit) de classe fonctionnelle II, III ou IV.

Schéma d'administration / durée de traitement

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 semaines soit :

- THELIN 100 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=55)
- THELIN 300 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=63)
- Un placebo (n=60)

Les résultats du groupe THELIN 300 mg ne sont pas présentés car ce dosage n'a pas l'AMM.

² Barst RJ et al. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169 : 441-7

Critère principal de jugement :

Variation, entre l'inclusion et la fin du traitement, du pourcentage du volume d'oxygène (VO₂) maximal théorique mesuré au cours de l'épreuve d'effort. Une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre.

Critères secondaires de jugement :

- Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement
- Stade de la classe fonctionnelle NYHA après 12 semaines de traitement

Résultats :

- Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Placebo (n=60)	THELIN 100mg (n=55)
Age moyen (ans)	48 ± 14	45 ± 14
Type d'HTAP		
- Idiopathique % (n)	62% (37)	42% (23)
- Secondaire % (n)	38% (23)	58% (32)
Classe fonctionnelle II (NYHA) % (n)	37% (22)	29% (16)
Classe fonctionnelle III (NYHA) % (n)	60% (36)	71% (39)
VO ₂ (%)	47,7 ± 13,65	44,7 ± 14,10
Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes (m)	412,9 ± 105,2	394,2 ± 114,2

- Critère principal de jugement :

Aucune différence n'a été observée entre THELIN 100 mg et le placebo sur le critère de jugement principal.

- Critères secondaires :

L'amélioration du périmètre de marche des patients du groupe THELIN comparé au groupe placebo a été de 35,0 mètres (IC95% [8,5 ; 58,6], p = 0,006) après 12 semaines de traitement.

Une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA après 12 semaines de traitement a été observée chez 29% des patients du groupe THELIN (16/55) et chez 15% des patients du groupe placebo (9/60), p= 0,04.

Cette étude a fait l'objet d'une extension (suivi de 42 à 72 semaines). Les résultats de cette extension ne permettent pas de conclure formellement au maintien de l'efficacité ni sur la tolérance à long terme.

En conclusion, cette étude et sa phase d'extension n'apportent aucune donnée méthodologiquement et cliniquement pertinentes permettant de quantifier l'efficacité de THELIN.

3.1.2. ETUDE FPH02

Méthodologie

Etude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THELIN à celles d'un placebo chez 247 patients atteints d'HTAP. Cette étude comportait également un bras TRACLEER en ouvert (dont les résultats descriptifs ne seront pas présentés).

La durée de traitement a été de 18 semaines.

Critères d'inclusion

Hommes et femmes âgés de 12 à 75 ans, atteints d'HTAP idiopathique ou secondaire (connectivite ou malformation cardiaque congénitale) de classe fonctionnelle II, III ou IV.

Schéma d'administration / durée de traitement

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 18 semaines soit :

- THELIN 50 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=61)
- THELIN 100 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=62)
- Le placebo (n=62)
- TRACLEER à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg 2 fois par jour pendant 14 semaines, conformément au RCP (n=62)

Les résultats du groupe THELIN 50 mg ne sont pas présentés car ce dosage n'a pas l'AMM.

Critère principal de jugement :

Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 18 semaines de traitement. Une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre.

Critères secondaires de jugement :

Stade de la classe fonctionnelle NYHA après 18 semaines de traitement

Résultats :

Caractéristiques des patients (population ITT)

	Placebo (n=61)	THELIN 100mg (n=60)
Age moyen (ans)	53,0 ± 15,2	54,7 ± 13,8
Type d'HTAP		
- Idiopathique	61%	63%
- Secondaire à une connectivite	26%	30%
Classe fonctionnelle II (NYHA) % (n)	38% (23)	43% (26)
Classe fonctionnelle III (NYHA) % (n)	56% (34)	55% (33)
Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes (m)	322,0 ± 85,6	361,7 ± 72,0

Le pourcentage de patients en classe fonctionnelle III inclus dans cette étude n'était que de 50% (classe retenue dans l'AMM).

Résultats d'efficacité

- sur le critère principal de jugement :

	Placebo (n=61)	THELIN 100mg (n=60)
Amélioration moyenne du périmètre de marche ± écart-type (m)	-6,5 ± 84,4	24,9 ± 57,5
Amélioration moyenne par rapport au placebo (m) IC95%		31,4 [5,4 ; 57,4]
P versus placebo		0,03

Il a été observé un allongement du périmètre de marche de 31,4 mètres (IC95% [5,4 ; 57,4], p = 0,03) des patients traités par THELIN par rapport à ceux du groupe placebo.

- sur le critère secondaire :

A 18 semaines de traitement, une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA a été observée chez une faible proportion de patients : 13% des patients du groupe THELIN (8/60) et 10% des patients du groupe placebo (6/61).

Une dégradation de la classe fonctionnelle NYHA a été observée chez un patient du groupe THELIN et chez huit patients du groupe placebo.

Cette étude a fait l'objet d'une phase d'extension en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de THELIN 100 mg comparée à celle de TRACLEER sur une durée initialement prévue de 2,5 ans.

Les résultats de cette extension ne permettent pas de conclure formellement sur la tolérance à long terme.

3.1.3. ETUDE FPH04

Méthodologie

Etude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THELIN associé au traitement conventionnel de l'HTAP à celles d'un placebo chez 98 patients atteints d'HTAP.

Le traitement conventionnel de l'HTAP comprenait les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les digitaliques, les diurétiques, les anticoagulants ou l'oxygénothérapie.

Critères d'inclusion

Hommes et femmes âgés de 12 à 75 ans, atteints d'HTAP idiopathique ou secondaire (connectivite ou malformation cardiaque congénitale) de classe fonctionnelle II, III ou IV.

Schéma d'administration / durée de traitement

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 18 semaines soit :

- THELIN 50 mg à la posologie d'un comprimé par jour + traitement conventionnel (n=32)
- THELIN 100 mg à la posologie d'un comprimé par jour + traitement conventionnel (n=32)
- Le placebo + traitement conventionnel (n=34)

Les résultats du groupe THELIN 50 mg ne sont pas présentés car ce dosage n'a pas l'AMM.

Critère principal de jugement :

Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 18 semaines de traitement

Critères secondaires de jugement :

Stade de la classe fonctionnelle NYHA après 18 semaines de traitement

Résultats :

Caractéristiques des patients (population ITT)

	Placebo (n=34)	THELIN 100mg (n=32)
Age moyen (ans)	39,6 ± 14,0	39,9 ± 13,8
Type d'HTAP - Idiopathique - Secondaire à une connectivite	65% 9%	69% 16%
Classe fonctionnelle II (NYHA)	56%	56%
Classe fonctionnelle III (NYHA)	41%	44%
Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes (m)	342,4 ± 82,1	343,9 ± 83,4

Le pourcentage de patients en classe fonctionnelle III inclus dans cette étude n'était que de 40% environ (classe retenue dans l'AMM).

Résultats d'efficacité

- sur le critère principal de jugement :

	Placebo (n=34)	THELIN 100mg (n=32)
Amélioration moyenne ± écart-type (m)	33,8 ± 88,5	58,0 ± 63,6
Amélioration moyenne par rapport au placebo (m) IC95%		24,3 [-13,8 ; 62,4]
P versus placebo		0,20

L'amélioration du périmètre de marche entre THELIN et le placebo a été de 24,3 m. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

- sur le critère secondaire :

A la fin du traitement, une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA a été observée chez 47% des patients du groupe THELIN (15/32) et 26,5% des patients du groupe placebo (9/34), $p=0,04$. A noter qu'à l'inclusion, la majorité des patients étaient en classe fonctionnelle NYHA II (limitation modérée des activités physiques).

3.1.4 ETUDE FPH06

Méthodologie

Etude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 dosages de THELIN chez 48 patients atteints d'HTAP après échec d'un traitement par TRACLEER.

Critères d'inclusion

Patients atteints d'HTAP idiopathique ou secondaire (connectivite ou malformation cardiaque congénitale) de toute classe fonctionnelle, en échec à un traitement par TRACLEER pour des raisons de non efficacité (pour 73% des patients) ou d'intolérance.

Schéma d'administration / durée de traitement

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 semaines soit :

- THELIN 50 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=24)
- THELIN 100 mg à la posologie d'un comprimé par jour (n=24)

Critère principal de jugement :

Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement

Cette étude n'a pas comporté de groupe contrôle. Par ailleurs, aucun test statistique n'a été réalisé. Le nombre de patients inclus est faible.

L'ensemble de ces limites méthodologiques, comme le précise l'EPAR, ne permettent pas de déterminer l'intérêt d'un traitement par THELIN après échec d'un traitement par TRACLEER.

3.2. DONNEES DE TOLERANCE

On ne dispose que des données groupées des études FPH01, FPH02 et FPH04.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes THELIN 100 mg (n=149) comparativement au placebo (n=155) ont été : céphalées (15% versus 14%), oedèmes périphériques (9% versus 3%), nausées (7% versus 4%), congestion nasale (9% versus 5%), augmentation de l'INR (6% versus 3%) et épistaxis (3% versus 0%).

Une diminution de l'hémoglobine (> 15% par rapport à la valeur initiale et une concentration inférieure à la valeur limite inférieure de la normale) a été observée chez 7% des patients traités par THELIN et 3% des patients sous placebo.

Une diminution de l'hémoglobine ≥ 1 g/dL a été observée chez 60% des patients ayant reçu THELIN 100 mg et chez 32% des patients des groupes placebo.

Une élévation des transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2% des patients ayant reçu THELIN 100 mg et chez 5% des patients des groupes placebo.

3.3. CONCLUSION GENERALE

Parmi les 5 études déposées par la firme, seules ont été retenues dans cet avis les études comparatives, randomisées, en double aveugle (c'est à dire les études FPH01, FPH02, FPH04 et FPH06).

Dans l'étude FPH01, aucune différence entre THELIN et le placebo n'a été observée sur le critère de jugement principal, variation du pourcentage de VO₂ au cours de l'épreuve d'effort. Il aurait été souhaitable de disposer de l'évaluation d'un critère hémodynamique plus pertinent tel que les résistances vasculaires pulmonaires pour supporter les données cliniques.

Dans l'étude FPH02, comparative, randomisée, en double aveugle ayant inclus 247 patients atteints d'HTAP, une amélioration statistiquement significative de 31,4 mètres a été observée sur le périmètre de marche au test de 6 minutes (critère principal de l'étude, IC 95% [5,4 ; 57,4], p = 0,03) mais cette amélioration est modeste.

Cette étude a comporté un bras TRACLEER en ouvert. On regrette que la méthodologie de cette étude n'ait pas été destinée à comparer TRACLEER à THELIN selon une hypothèse d'infériorité ou de supériorité.

Dans l'étude FPH04, comparative, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de THELIN associé au traitement conventionnel de l'HTAP à celles d'un placebo chez 98 patients atteints d'HTAP, aucune différence n'a été observée sur le critère principal de jugement (périmètre de marche au test de 6 minutes).

L'étude FPH06 ne permet pas de déterminer l'intérêt d'un traitement par THELIN après échec d'un traitement par TRACLEER.

Au total, le niveau de preuve apporté par l'ensemble de ces études est faible pour juger du bénéfice clinique apporté aux patients. En effet, on ne dispose ni de données comparatives au placebo à long terme, ni d'étude ayant comparé THELIN à un traitement actif tel que TRACLEER ou REVATIO sur un critère d'évaluation clinique pertinent tel que le périmètre de marche au test de 6 minutes.

Les données relatives à la tolérance de THELIN sont limitées (courte durée des études déposées). Il faut souligner que THELIN :

- est hépatotoxique (bilan des fonctions hépatiques nécessaire avant et pendant le traitement, traitement contre indiqué chez les patients atteints de maladies hépatiques)
- entraîne souvent une diminution du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges.
- entraîne un risque accru d'hémorragies.

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première ligne.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire, idiopathique ou associée à une connectivite, en classe fonctionnelle III, 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 : GTNDO)

D'après les résultats des essais et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité THELIN en termes populationnel sur la morbidité et la qualité de vie associée à cette pathologie.

Aucun élément ne permet de présumer que THELIN 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 THELIN dans cette indication.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission n'a pu quantifier l'apport de THELIN par rapport aux thérapeutiques existantes du fait de l'absence d'études comparatives de bonne qualité méthodologique. La Commission de la transparence considère donc que THELIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités disponibles indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et de l'hypertension artérielle associée à une connectivité.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

Le traitement conventionnel de l'HTAP associe une limitation des activités physiques à un traitement par anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Le développement de nouveaux vasodilatateurs pulmonaires administrés par voie orale a modifié l'approche thérapeutique, en particulier pour les patients en classe III de la NYHA. Chez ces patients, il semble désormais raisonnable de débiter par un traitement efficace, simple et bien toléré : le bosentan (TRACLEER) ou le sildénafil (REVATIO), tous deux administrés par voie orale. Tout en tenant compte de ses contraintes d'administration, l'iloprost (VENTAVIS), prostacycline administrée par voie inhalée, peut être considéré comme une alternative au bosentan. Il peut être notamment utilisé en cas de contre-indications ou en cas d'intolérance hépatique sous bosentan.

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2004, le tréprostinil (REMODULIN), administré par voie sous-cutanée continue, peut être proposé aux patients souffrant d'HTAP de classe III au même titre que l'iloprost (VENTAVIS). La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil (REMODULIN) doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours pendant une période prolongée. Lorsque le passage à un traitement par époprosténol (FLOLAN) intraveineux est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée sous surveillance médicale attentive.

Chez la plupart des patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA, le pronostic a été considérablement amélioré par la mise à disposition de la prostacycline administrée par voie intraveineuse continue époprosténol (FLOLAN). Ce traitement est néanmoins contraignant et peut entraîner des risques infectieux liés au système d'administration (cathéter central à demeure).

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

Le sitaxentan (THELIN) représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP primitive et l'HTAP associée à une connectivité.

³ 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.

4.4. Population cible

La population cible de THELIN correspond aux patients adultes :

- atteints d'HTAP primitive
- atteints d'HTAP associée à une connectivite
- en classe fonctionnelle III (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 60% seraient en classe III de la NYHA.

- 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 60% seraient en classe fonctionnelle III.

Sur ces bases, la population cible de THELIN serait d'environ 2 000 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 les indications et aux posologies de l'AMM.