



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2011

REVATIO 0,8 mg/ml, solution pour injection

1 flacon de 20 ml (CIP : 576 957-3)

Chaque flacon de 20 ml contient 10 mg de sildénafil

Laboratoires PFIZER

sildénafil

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Code ATC : G04BE03

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 10 décembre 2009

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

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sildénafil

1.2. Indication thérapeutique

« REVATIO solution pour injection est indiqué dans le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en cours de traitement par REVATIO par voie orale et qui, de façon temporaire, sont dans l'incapacité de prendre leur médicament par voie orale, mais sont par ailleurs stables sur le plan clinique et hémodynamique.

REVATIO par voie orale est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients 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. »

1.3. Posologie

« 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.

REVATIO solution pour injection doit être administré à des patients en cours de traitement par REVATIO par voie orale en remplacement de ce médicament lorsqu'ils sont, de façon temporaire, dans l'incapacité de prendre REVATIO par voie orale.

REVATIO solution pour injection est administré en bolus par voie intraveineuse directe.

Utilisation chez l'adulte :

La dose recommandée est de 10 mg (correspondant à 12,5 ml) trois fois par jour, administrée en bolus par voie intraveineuse directe.

Il est attendu qu'une dose de 10 mg de REVATIO solution pour injection, entraîne une exposition au sildénafil et à son métabolite N-desméthyl et des effets pharmacologiques comparables à ceux d'une dose de 20 mg par voie orale.

Utilisation chez les personnes âgées :

Un ajustement de la posologie n'est pas requis chez les sujets âgés. L'efficacité clinique sur la distance de marche parcourue en 6 minutes peut être moindre chez les sujets âgés.

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.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis en cas d'insuffisance rénale, y compris en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Un ajustement à la baisse de la posologie à 10 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques :

Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classes Child-Pugh A et B). Un ajustement à la baisse de la posologie à 10 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.

REVATIO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C).

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

En l'absence de données de sécurité et d'efficacité suffisantes, REVATIO n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Interruption du traitement :

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de REVATIO par voie orale 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.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

D'une façon générale, toute adaptation de la posologie nécessite au préalable une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une diminution de la posologie à 10 mg deux fois par jour doit être envisagée lorsque le sildénafil est administré en association à un traitement par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme l'érythromycine ou le saquinavir. Une diminution de la posologie à 10 mg une fois par jour est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 de puissance plus forte tels que la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone. Une adaptation de la dose de sildénafil peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

Non strictement comparables : inhibiteurs de la phosphodiesterase administrés par voie orale

- REVATIO 20 mg (sildénafil), comprimé pelliculé, indiqué « dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif ».
- ADCIRCA 20 mg (tadalafil), comprimé pelliculé 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 ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- par voie orale
 - o TRACLEER (bosentan), antagoniste de l'endothéline
 - o VOLIBRIS (ambrisentan), antagoniste de l'endothéline
- par voie I.V. continue
 - o FLOLAN (époprosténol sodique), prostacycline
- par voie sous-cutanée continue
 - o REMODULIN (tréprostinil sodique), analogue de la prostacycline
- par voie inhalée
 - o VENTAVIS (iloprost) 10 µg/ml, analogue de la prostacycline

Le service médical rendu a été qualifié de modéré pour les traitements de l'HTAP dans les indications de leur AMM, excepté pour la spécialité FLOLAN pour laquelle il a été qualifié d'important (cf avis de réévaluation du 5 janvier 2011).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le programme de développement de REVATIO 0,8 mg/ml en solution injectable repose sur :

- trois études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains (études A148-203, A148-208, A148-215²),
- des études pédiatriques (pour rappel, REVATIO 0,8 mg/ml n'est pas recommandé chez l'enfant),
- deux études ayant évalué les propriétés pharmacodynamiques et la tolérance chez un faible nombre de patients adultes atteints d'HTAP :
 - l'étude A148-1024 dont l'objectif était d'évaluer versus placebo la tolérance et les effets du sildénafil par voie intraveineuse, administré en association au monoxyde d'azote par inhalation, sur les résistances vasculaires pulmonaires chez 15 patients avec HTAP. L'administration du sildénafil s'est faite selon une série d'injections à doses différentes³ non conformes au schéma posologique retenu par l'AMM.
 - l'étude A148-1262, ouverte, ayant évalué la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose unique de 10 mg de sildénafil administrée en bolus par voie intraveineuse à 10 patients avec HTAP dans un état stable et pré-traités depuis au moins 1 mois par REVATIO 20 mg par voie orale deux fois par jour (or la posologie recommandée est de 20 mg 3 fois par jour). Parmi les 10 patients inclus, 8 recevaient en même temps un traitement par bosentan, 1 du treprosténil en plus du bosentan et du sildénafil. L'étiologie et la classe fonctionnelle de l'HTAP des patients ne sont pas connues. La majorité des patients recevaient un autre traitement de l'HTAP par voie orale. Cette étude ne correspond pas à l'utilisation du sildénafil par voie intraveineuse recommandée par l'AMM qui préconise ce traitement chez des patients qui, de façon temporaire, sont dans l'incapacité de prendre leur médicament par voie orale.

Dans ces 2 études, les événements indésirables rapportés ont été généralement comparables à ceux observés dans les études pivots réalisées avec REVATIO 20 mg en comprimés. Aucun symptôme d'hypotension n'a été associé aux variations de la pression artérielle diastolique et systolique. Dans l'étude A148-1262, il a été observé rougeur, flatulence et bouffées de chaleur chez deux patients.

La firme a également fourni les résultats de l'étude ayant évalué REVATIO 20 mg en comprimés et déjà examinée par la Commission (cf avis du 15 février 2006) et ceux d'une étude ayant évalué l'administration du sildénafil par voie orale en association à l'époprosténol (étude PACES 1).

² Les doses évaluées dans les études ont été de 20 mg par voie IV (1 flacon de 20 ml dosé à 1mg/ml) dans l'étude A148-203, de 50 mg par voie IV (1 flacon de 50 ml dosé à 1 mg/ml) dans l'étude A148-208, de 25 mg par voie IV dans l'étude A148-215

³ Dose initiale de 5,25 mg pendant 5 min puis dose de maintien de 0,5 mg pendant 15 min puis 11 mg pendant 5 min puis 2,25 mg pendant 15 min. Injection finale de 11 mg pendant 5 min puis 4 mg pendant 15 min.

Commentaires

Ainsi, on ne dispose pas de données de niveau de preuve suffisant pour REVATIO 0,8 mg/ml dans l'indication de son AMM. Les études fournies ne documentent pas le bénéfice clinique apporté aux patients. L'efficacité présumée du sildénafil administré par voie intraveineuse n'est issue que d'une extrapolation des données d'efficacité du sildénafil administré par voie orale. Concernant le sildénafil administré par voie orale (REVATIO 20 mg comprimés pelliculés), il n'y a pas de données à long terme à la dose recommandée (20 mg 3 fois par jour), ni d'effet démontré sur la prévention de la détérioration clinique⁴ ou sur la survie. Des praticiens pensent que cette dose peut se révéler insuffisante chez certains patients.

Le RCP précise qu'il est attendu qu'une dose de 10 mg de REVATIO solution pour injection entraîne une exposition au sildénafil et à son métabolite N-desméthyl et des effets pharmacologiques comparables à ceux d'une dose de 20 mg par voie orale. Ceci est fondé exclusivement sur des données de pharmacocinétique. Aucune étude clinique n'a été conduite pour démontrer que les formulations orales et injectables ont une efficacité comparable.

Par ailleurs, il n'existe aucune donnée étayant une éventuelle détérioration clinique des patients en cas d'interruption temporaire du traitement.

Les effets indésirables associés au REVATIO utilisé par voie intraveineuse seraient similaires à ceux associés à l'utilisation de REVATIO par voie orale. Les données sur l'utilisation de REVATIO par voie intraveineuse étant limitées et les modèles pharmacocinétiques prédisant que les formulations 20 mg par voie orale et 10 mg par voie intraveineuse produiront une exposition plasmatique similaire, les informations relatives à la tolérance de REVATIO par voie intraveineuse ont été extrapolées à partir de celles de REVATIO par voie orale. Au cours de deux études contrôlées versus placebo portant sur REVATIO par voie orale, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence supérieure ou égale à 10%) ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des membres. Ils ont été généralement d'intensité légère à modérée. Selon le RCP, des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil.

⁴ Dans les études ayant permis l'octroi de l'AMM de REVATIO 20 mg comprimés pelliculés (SUPER 1 et SUPER 2) et déjà évaluées par la Commission, il n'a pas été observé de différence entre les groupes sildénafil et placebo sur le critère « délai d'aggravation clinique », critère secondaire de l'étude défini comme le délai, depuis la randomisation, de survenue de l'un des événements suivants : décès, transplantation pulmonaire, hospitalisation pour aggravation de l'HTAP, septostomie atriale, introduction d'un autre traitement de l'HTAP, aggravation de la classe fonctionnelle OMS

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 les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents. La médiane de survie sous traitement symptomatique est de l'ordre de 2,5 ans pour les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III et de 4,8 ans pour les HTAP de classe fonctionnelle II⁵. La spécialité REVATIO 0,8 mg/ml, en solution pour injection, a pour objectif le traitement symptomatique et temporaire de l'HTAP.

Rapport efficacité/effets indésirables :

En l'absence de données cliniques pertinentes, l'efficacité de REVATIO 0,8mg/ml, solution pour injection, ne peut être appréciée. L'extrapolation des données disponibles pour REVATIO 20 mg en comprimés pelliculés ne permet pas de documenter avec un niveau de preuve suffisant l'intérêt clinique de REVATIO 0,8mg/ml, solution pour injection.

La preuve d'un bénéfice clinique n'a donc pas été faite. Par ailleurs, les risques éventuels encourus par les patients stables sur le plan clinique et hémodynamique⁶ en cas d'interruption temporaire de traitement ne sont pas documentés.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de REVATIO 0,8mg/ml solution pour injection ne peut être cliniquement qualifié.

Place dans la stratégie thérapeutique⁷ :

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 et de permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic occupe une place importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement⁸.

La stratégie thérapeutique recommandée par la Commission de la transparence dans ses avis et retrouvée dans la littérature^{9, 10, 11} est la suivante :

⁵ Montani D et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. AMC pratique. N°179. Juin 2009

⁶ Patients relevant de l'indication de l'AMM

⁷ ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:2243-78.

⁸ Sanchez O 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 ;27 : 141-150

⁹ 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.

¹⁰ Goldberg A. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. Cardiology in Review. 2010 ; 18 : 85-88

¹¹ Anderson JR et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiology in Review. 2010 ; 18 –: 148-162

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

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

- par voie orale les antagonistes de l'endothéline (bosentan ou ambrisentan) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil)
- 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.

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

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.

Aucune donnée ne permet de guider le choix thérapeutique vers une classe plutôt qu'une autre en 1^{ère} intention. Néanmoins, chez les patients de classe fonctionnelle III, les prostacyclines ne sont pas utilisées en première intention bien qu'elles aient l'AMM chez ce type de patients mais administrées après échec des traitements oraux.

Chez les patients dans l'incapacité temporaire de recevoir des traitements par voie orale (principalement en raison d'une intervention chirurgicale), les recommandations européennes¹² préconisent le passage aux traitements administrés par voie IV ou par nébulisation. Ces traitements, représentés à l'heure actuelle par les prostacyclines et ayant fait la preuve de leur efficacité, pourraient être recommandés.

En pratique, les patients sous thérapie orale par sildénafil ne sont pas les plus sévères. Ils peuvent en général se passer de quelques jours de traitement par sildénafil ; d'autant plus que, s'ils sont opérés, c'est en principe que leur condition hémodynamique est stable. D'ailleurs, en général, avant une chirurgie programmée, la situation hémodynamique du patient est évaluée par un cathétérisme cardiaque droit et le traitement de fond est réadapté si nécessaire; tout en réévaluant le rapport bénéfice-risque de l'intervention.

Dans le cas exceptionnel de chirurgie lourde en urgence, avec des complications post-opératoires, qui entraînerait un arrêt prolongé du traitement oral, on peut envisager qu'il apparaisse une dégradation hémodynamique venant compliquer encore plus le tableau clinique du patient. Dans ce cas, l'utilisation du sildénafil n'est pas recommandée¹³ et sont utilisés en pratique les médicaments injectables du traitement de l'HTAP grave aiguë, c'est-à-

¹² Galie N. et 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

¹³ Le RCP précise qu'il n'y a pas de données cliniques disponibles concernant l'administration du sildénafil par voie IV chez des patients instables au plan clinique ou hémodynamique. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. (cf rubrique 4.4)

dire la dobutamine et le monoxyde d'azote si besoin¹⁴. La prostacycline administrée par voie IV (époprosténol) n'est en général pas initiée dans ces situations aiguës instables, mais plutôt dans un second temps (après quelques jours par exemple), parfois en association si l'HTAP est le facteur essentiel de la dégradation plutôt qu'un sepsis post-opératoire par exemple.

Place de REVATIO 0,8 mg/ml, solution pour injection dans la stratégie thérapeutique

REVATIO 0,8mg/ml, solution pour injection, est destiné aux patients en cours de traitement par REVATIO 20 mg administré par voie orale et qui seraient dans l'incapacité temporaire de prendre ce traitement par voie orale. Cette population est difficilement quantifiable en l'absence de données épidémiologiques précises. Outre cela, il n'existe aucune donnée étayant une éventuelle détérioration clinique des patients en cas d'interruption temporaire du traitement par voie orale. De plus, dans la situation où certains patients ne pourraient pas se voir administrer un traitement par voie orale, il existe des alternatives ayant fait la preuve de leur efficacité.

Ainsi, la place de REVATIO 0,8mg/ml solution pour injection dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au vu des éléments disponibles.

Intérêt de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif, en classe fonctionnelle II ou III, est une pathologie rare mais grave. Le fardeau de santé publique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés, en particulier dans l'indication de REVATIO sous forme injectable.

Il n'existe pas de besoin de santé publique identifié. Le besoin thérapeutique lié au fait de pouvoir disposer d'un traitement injectable chez les patients déjà traités par REVATIO par voie orale et stables sur le plan clinique et hémodynamique, n'est pas clairement avéré.

Les données disponibles (études de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de tolérance) ne permettent pas de quantifier l'impact populationnel attendu pour la spécialité REVATIO par voie injectable sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins et ne permettent pas d'assurer la transposabilité des résultats à la pratique courante.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité REVATIO.

Conclusion :

Au vu de tous ces arguments, la Commission considère que le service médical rendu par REVATIO 0,8mg/ml, solution pour injection, est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet (cf paragraphe 4.1.)

¹⁴ Dans cette situation, n'ont pas d'indication AMM les spécialités à base de dobutamine et les spécialités NOXAP et KINOX (toutes deux à base de monoxyde d'azote). En revanche, la spécialité INOMAX est indiquée dans le « traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire. »

4.4. Population cible

Sans objet

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.