



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

**REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé
B/90**

Laboratoires Pfizer

sildénafil

Liste I

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

Date de l'AMM : 28 octobre 2005 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sildénafil

1.2. Originalité

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 indiqué dans l'HTAP.
Médicament orphelin.

1.3. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire 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'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.

1.4. Posologie

Revatio est destiné à la voie orale.

Le traitement doit être uniquement instauré 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.

Utilisation chez l'adulte (≥ 18 ans) :

La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les comprimés doivent être pris approximativement toutes les 6 à 8 heures avec ou sans nourriture.

Utilisation chez les personnes âgées (≥ 65 ans) :

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.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (<18 ans) :

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés à grande échelle. Par conséquent, l'utilisation du sildénafil chez ces patients n'est pas recommandée.

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.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

L'efficacité et la sécurité du sildénafil en administration concomitante avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par ex. bosentan, époprosténol, iloprost) n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, l'utilisation concomitante de sildénafil avec ces médicaments ne saurait être recommandée. La sécurité et l'efficacité de Revatio en administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

(Cf.RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
04 : Médicaments urologiques
B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus
E : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection
03 : Sildénafil

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit du seul inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ayant cette indication

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Bosentan : TRACLEER, administré par voie orale
Epoprosténoïl : FLOLAN, administré par perfusion I.V. continue
Iloprost : VENTAVIS, administré par inhalation (HTAP idiopathique)
Tréprostinil : REMODULIN, administré en sous-cutanée continue (HTAP idiopathique)

Le traitement dit conventionnel de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est représenté par les inhibiteurs calciques, les anticoagulants (AVK), les diurétiques, l'oxygénothérapie, voire les digitaliques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La preuve de l'efficacité du sildénafil dans la prise en charge de l'HTAP a été apportée principalement par une étude de phase III, contrôlée versus placebo (N Engl J Med; 353:2148-2157, Nov 17, 2005)

A l'issue de cette étude de 12 semaines, la majorité des patients a été incluse dans un suivi en ouvert ayant comme objectif de confirmer la bonne tolérance du traitement.

Objectif : évaluer à 12 semaines l'efficacité et la tolérance du sildénafil par rapport au placebo, chez des patients ayant une HTAP.

Méthodologie :

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- 277 patients présentant une HTAP (63% idiopathique, 30% associée à une maladie du tissu conjonctif et 7% suivant une chirurgie réparatrice de lésions cardiaques congénitales) ont été randomisés dans un des quatre groupes de traitement : placebo, sildénafil 20 mg (n=67), 40 mg (n=64) ou 80 mg (n=69), trois fois par jour. La population de l'étude était constituée de 25 % hommes et de 75 % femmes, d'un âge moyen de 49 ans (extrêmes : 18 à 81 ans), capables initialement de parcourir en 6 minutes une distance de marche comprise entre 100 et 450 mètres (moyenne : 344 mètres).
- La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II (39%) ou III (58%) avec une distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes de 378 mètres et 326 mètres respectivement. Ils étaient 3% en classe fonctionnelle IV. Les patients présentant une

fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % ou une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche < 0,2 n'ont pas été inclus.

- Le sildénafil (ou le placebo) a été ajouté au traitement de fond des patients, constitué par une association d'anticoagulants, de digoxine, d'inhibiteurs calciques, de diurétiques et d'oxygène. Ni l'utilisation de prostacycline, d'analogues de la prostacycline et d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline, ni un apport supplémentaire en arginine n'étaient autorisés. Les patients précédemment non-répondeurs à un traitement par bosentan n'étaient pas inclus dans l'étude.
- Le critère principal d'efficacité a été l'évolution à 12 semaines de la distance de marche parcourue en 6 minutes, par rapport à l'état initial.
- L'analyse a été faite en intention de traiter

Résultat :

- Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée dans les 3 groupes ayant reçu une dose de sildénafil par rapport aux groupes ayant reçu un placebo. L'augmentation, corrigée par rapport au placebo, a été de 45 mètres ($p < 0,0001$) pour le groupe 20 mg de sildénafil, de 46 mètres ($p < 0,0001$) pour le groupe 40 mg et de 50 mètres ($p < 0,0001$) pour le groupe 80 mg. Aucune différence significative n'a été observée entre les doses de sildénafil.
- L'amélioration de la distance de marche a été manifeste après 4 semaines de traitement et cet effet était toujours présent aux semaines 8 et 12.
- Les résultats ont été cohérents entre les divers sous-groupes déterminés en fonction de la distance de marche, l'étiologie (HTAP idiopathique et associée à une maladie du tissu conjonctif), la classe fonctionnelle, le sexe, la race, la localisation, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et l'index de résistance vasculaire pulmonaire.
- Les patients sous sildénafil, toutes doses confondues, ont eu une diminution statistiquement significative de leur pression artérielle pulmonaire (PAPm) par rapport aux patients sous placebo. Les effets du traitement corrigés par rapport au placebo ont été de $-2,7$ mmHg ($p=0,04$) pour 20 mg de sildénafil trois fois par jour. Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre le sildénafil 20 mg et les doses plus importantes étudiées.
- Le changement moyen de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par rapport à l'état initial a été de -122 dyne.sec/cm² pour le sildénafil à 20 mg trois fois par jour. Le pourcentage de diminution de la RVP à la semaine 12 pour 20 mg de sildénafil (11,2 %) a été proportionnellement plus important que celui de la résistance vasculaire systémique (RVS) (7,2%).
- L'effet du sildénafil sur la mortalité n'est pas connu.

3.2. Effets indésirables

Au cours de l'étude pivot contrôlée versus placebo ainsi que dans le suivi au long cours ultérieur (149 patients traités pendant au moins 1 an, dont 101 sous sildénafil 80 mg trois fois par jour), les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence supérieure ou égale à 10 %) ont été des céphalées, des rougeurs du visage, de la dyspepsie, des douleurs dorsales, de la diarrhée et des douleurs des membres.

Au cours de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du sildénafil dans la dysfonction érectile chez l'homme, des événements cardiovasculaires graves tels que infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés, en relation temporelle avec l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme étant survenus au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme étant survenus après l'utilisation du sildénafil sans

activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

3.3. Conclusions

Une étude clinique de phase III de REVATIO versus placebo, randomisée, en double aveugle, a été réalisée chez des sujets atteints d'une HTAP. Après 12 semaines de traitement, l'augmentation moyenne de la distance de marche à 6 minutes par rapport à la valeur à l'inclusion, corrigée par rapport au placebo, a été de 45 mètres ($p < 0,0001$) pour le groupe 20 mg de sildénafil.

L'effet du sildénafil sur la mortalité n'est pas connu.

Le bénéfice du traitement par REVATIO n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'hypertension artérielle pulmonaire (stade IV de la classification de l'OMS).

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents attribuables à REVATIO ont été des céphalées, des rougeurs du visage, de la dyspepsie, des douleurs dorsales, de la diarrhée et des douleurs des membres

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP est une affection d'évolution rapide et grave, mettant en jeu le pronostic vital.

REVATIO peut être utilisé en première intention.

Les alternatives thérapeutiques existantes dans cette affection sont peu nombreuses.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Intérêt en termes de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif, en classe fonctionnelle III, constitue un fardeau de santé publique faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.

Le besoin thérapeutique n'est que très partiellement couvert par les traitements existants.

Aucun élément ne permet de présumer que REVATIO apportera une réponse à ce besoin.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact populationnel attendu pour la spécialité REVATIO sur la morbidité ou la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité /effets indésirables de REVATIO est important

Le service médical rendu par REVATIO dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Compte tenu des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et des avis d'experts, il semble désormais possible de débiter la prise en charge de l'HTAP idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif en classe fonctionnelle III par l'un des deux traitements administrés par voie orale, le bosentan ou le sildénafil, mais aucune étude ayant comparé directement les deux traitements n'est disponible. En tenant compte des incertitudes liées aux comparaisons indirectes, la Commission de la Transparence note que le bénéfice obtenu dans les études sildénafil semble être du même ordre de grandeur que celui obtenu dans les études bosentan. Par conséquent, la Commission considère que la spécialité REVATIO partage l'amélioration du service médical rendu par la spécialité TRACLEER.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 traitements 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 la prise en charge par un traitement simple et bien toléré. Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC, 2004) mises à jour en 2005 par l'OMS, les deux traitements pouvant être administrés par voie orale chez les patients avec HTAP idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif sont le bosentan (TRACLEER) et le sildénafil (REVATIO)

L'efficacité et la sécurité du sildénafil en administration concomitante avec d'autres traitements de l'HTAP (par ex. bosentan, époprosténol, iloprost) n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, l'utilisation concomitante de sildénafil avec ces médicaments ne saurait être recommandée.

4.4. Population cible

HTAP idiopathique :

- L'HTAP idiopathique est une maladie rare qui touche entre 600 et 700 personnes en France.
- Parmi eux, environ 60% seraient en classe III de la NYHA.

HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif :

Le groupe des connectivites comprend 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.

- Sclérodermie : parmi les 9 500 patients en France (avis d'expert), environ 12% (ESC, 2004) auraient une HTAP, soit environ 1 150 patients.
- Lupus : parmi environ 50 000 patients atteints (avis d'expert), environ 2,8% (Pan TL. Lupus 2000) auraient une HTAP, soit 1 200 patients.
- Connectivite mixte : parmi environ 2 000 patients atteints (Haas, 1992, Henegar, 2004), 15% (avis d'expert) auraient une HTAP, soit 300 patients.

Parmi ces patients, environ 60% seraient en classe fonctionnelle III (Sanchez, 2003)

Sur ces bases, la population cible totale de REVATIO 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.