AVIS SUR LES MEDICAMENTS

riociguat

ADEMPAS 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**
- **Enfant (≥ 6 ans)**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III (voir rubrique 5.1 du RCP).

Place dans la stratégie thérapeutique	D'après les recommandations de la HAS, « la stratégie thérapeutique chez la population pédiatrique est superposable à celle des HTAP de l'adulte ». Le nombre d'alternatives disponibles étant limité dans la population pédiatrique, les recommandations européennes présentent également les options thérapeutiques approuvées uniquement chez l'adulte mais utilisées hors AMM dans la population pédiatrique.[1] Avant l'octroi de l'AMM dans la population pédiatrique, ADEMPAS (riociguat) était déjà cité dans les recommandations européennes parmi les options thérapeutiques possibles pour les patients pédiatriques en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. ADEMPAS (riociguat) est un stimulateur de la guanylate cyclase à utiliser en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. Comme les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HTAP en pédiatrie, c'est un traitement de première intention pour le traitement des enfants et adolescents, âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg, ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III. Ce traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.
Service médical rendu (SMR)	**MODERE**

[1] Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hyper-tension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Pas de progrès dans la prise en charge.** Compte tenu de : – des résultats observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte, dans une étude évaluant la pharmacocinétique du riociguat, suggérant la transposabilité chez l'enfant des résultats cliniques montrés chez l'adulte ; – l'absence de démonstration de l'efficacité clinique, notamment concernant la morbi-mortalité, de ADEMPAS (riociguat) chez les enfants et adolescents ayant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III âgés de moins de 18 ans et pesant au moins 50 kg, en raison de l'absence de données comparatives ; – du profil de tolérance semblant similaire à celui de l'adulte ; **la Commission considère que ADEMPAS (riociguat), comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg ayant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II à III.**
Population cible	La population cible est estimée entre 60 et 179 patients.

Sommaire

1. Contexte 4

2. Environnement médical 6

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 6

2.2 Prise en charge actuelle 7

2.3 Couverture du besoin médical 10

3. Synthèse des données 10

3.1 Données disponibles 10

3.2 Synthèse des données d'efficacité 11

3.2.1 Étude PATENT-CHILD 11

3.3 Profil de tolérance 13

3.4 Modification du parcours de soins 14

3.5 Programme d'études 14

4. Discussion 15

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 16

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 16

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 16

5.3 Service Médical Rendu 17

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 18

5.5 Population cible 18

5.6 Autres recommandations de la Commission 19

6. Annexe 20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC)	riociguat (C02KX05)
Présentations concernées	**ADEMPAS 0,5 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 42 comprimés (CIP : 34009 278 489 1 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 278 491 6 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 90 comprimés (CIP ; 34009 278 492 2 0) **ADEMPAS 1 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 42 comprimés (CIP : 34009 278 493 9 8) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 278 494 5 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 278 495 1 0) **ADEMPAS 1,5 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 42 comprimés (CIP : 34009 278 496 8 8) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 278 497 4 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 278 498 0 0) **ADEMPAS 2 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 42 comprimés (CIP : 34009 278 499 7 8) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 278 500 5 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 278 501 1 0) **ADEMPAS 2,5 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 42 comprimés (CIP : 34009 278 502 8 8) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 278 503 4 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 278 504 0 0)
Liste concernée	Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « ADEMPAS est indiqué en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III (voir rubrique 5.1 du RCP). »

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 27 mars 2014 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : 31 mai 2023 : extension pédiatrique chez les enfants de moins de 18 ans avec un poids corporel ≥ 50 kg. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (spécialistes en pneumologie, cardiologie et médecine interne) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement **Statut particulier** – Médicament orphelin (20 décembre 2007)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique doit être maintenue, sauf si des signes et symptômes d'hypotension apparaissent, auquel cas elle doit être diminuée. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour) chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble (sGC), enzyme présente dans le système cardio-pulmonaire et récepteur du monoxyde d'azote (NO).
Mécanisme d'action	L'hypertension pulmonaire est associée à un dysfonctionnement endothélial, une altération de la synthèse du NO et une stimulation insuffisante de la voie NO-sGC-GMPc. Le riociguat a un double mode d'action. Il sensibilise la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC. Le riociguat stimule également directement la sGC indépendamment du NO. Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc et aboutit à une production intracellulaire accrue de GMPc.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ce médicament est pris en charge dans l'indication de l'AMM aux Pays-Bas et en Espagne. Il n'a pas d'AMM aux États-Unis.
Autres indications de l'AMM	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : « ADEMPAS, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite (voir rubrique 5.1 du RCP). » Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) : « ADEMPAS est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable, une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la Transparence (CT) a évalué ADEMPAS (riociguat) dans l'indication de l'HTAP chez l'adulte et dans l'HTP-TEC (cf. libellés ci-dessus) et lui a octroyé un SMR modéré dans les deux indications, et – une ASMR V dans la prise en charge de l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles ; – une ASMR IV dans la prise en charge de l'HTP-TEC en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique. (Avis du 23 juillet 2014) Lors de la mise à disposition de nouvelles présentations de ADEMPAS (riociguat) en boîtes de 84 comprimés pelliculés, la CT a estimé que ces spécialités étaient un complément de gamme qui n'apportaient pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites. (Avis du 2 décembre 2020)
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 février 2024. • Date d'adoption : 28 février 2024 – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

L'hypertension pulmonaire est classée en cinq grands groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire, qui peut être idiopathique, héréditaire, induite par des médicaments ou toxiques ou associée à certaines maladies (collagénose plus communément appelé connectivite, infection par le VIH, hypertension portale, maladie cardiaque congénitale, schistosomiase).

Chez les enfants comme chez les adultes, l'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire chronique grave, évolutive et invalidante, qui entraine une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients[2]. La définition hémodynamique de l'HTAP pédiatrique[3] diffère en partie de celle de l'adulte avec :

- une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) de > 20 mm Hg au repos ;
- une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) normale ≤ 15 mm Hg ;
- un index des résistances vasculaires pulmonaires (IRVP) ≥ 3 UW/m^2.

Cette pathologie multifactorielle se caractérise notamment par un dysfonctionnement de l'endothélium artériel pulmonaire, une altération de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et une stimulation insuffisante de la voie NO-GCs-GMPc, conduisant à une prolifération anormale des cellules musculaires lisses et endothéliales de la paroi artérielle pulmonaire. Cette prolifération cellulaire est responsable d'une vasoconstriction et du remodelage progressif des artères pulmonaires, conduisant ainsi à une élévation graduelle de la pression artérielle pulmonaire moyenne et à des résistances vasculaires pulmonaires, aboutissant à terme à une dysfonction du ventricule droit.

Sur le plan clinique, la symptomatologie est peu spécifique et traduit essentiellement les conséquences de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires sur la fonction ventriculaire droite, responsable d'une insuffisance cardiorespiratoire. La dyspnée à l'effort est le premier et le principal symptôme

[2] Constantine, A., Dimopoulos, K., Haworth, S. G., Muthurangu, V., Moledina, S. Twenty-Year Ex-perience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. Am J Respir Crit Care Med.2022.206 :758-766.

[3] Frank, B. S. & Ivy, D. D. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Pediatr Clin North Am.2020.67:903-921.

de l'HTAP pédiatrique. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

L'HTAP peut se présenter à tout âge chez l'enfant, mais elle est plus rare que chez l'adulte. Les causes les plus fréquentes sont idiopathiques, familiales et les maladies cardiaques congénitales. En Europe l'incidence et la prévalence de l'HTAP idiopathique et héritable sont respectivement de 0,7/million d'enfants et 4,4/million d'enfants. L'incidence et la prévalence de l'HTAP associée à une maladie cardiaque congénitale sont respectivement de 2,2/million d'enfants et 15,6/million d'enfants[4].

2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations françaises et européennes actuelles de prise en charge de l'HTAP sont :

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Hypertension artérielle pulmonaire (2020) »[5] de la Haute Autorité de Santé :
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)[6] de l'European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS).

Elles préconisent d'adapter la stratégie thérapeutique selon la sévérité de la maladie, évaluée par le risque de mortalité à un an du patient (risque faible à élevé), avec pour objectif thérapeutique d'améliorer la survie des patients pédiatriques et de faciliter la réalisation des activités quotidiennes.

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 traitement.

D'après les recommandations françaises : « La stratégie thérapeutique chez la population pédiatrique est superposable à celle des HTAP de l'adulte ».

Les options thérapeutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en pédiatrie, sont limitées à 3 traitements à savoir le sildénafil, le bosentan, et l'ambrisentan (Tableau 1). Ils sont pris en charge dans cette indication chez l'enfant selon les âges précisés ci-dessous.

Tableau 1 : Recommandations européennes (ESC/ERS ; 2022) et françaises (PNDS ; 2020) de prise en charge chez les enfants et les adolescents atteints d'HTAP – Traitements ayant une AMM

Classe thérapeutique	Molécule	Indication pédiatrique	Dose
Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5	Sildénafil	à partir de 1 an	<20 kg : 30mg/jour (3 doses) ≥20 kg : 60mg/jour (3 doses)
Antagonistes du récepteur de l'endothéline	Bosentan	à partir de 1 an	4 mg / kg / jour (2 doses) Maximum de 250 mg/jour
	Ambrisentan	> 8 ans	2,5 à 10 mg/jour (1 dose)

[4] van Loon RL,Roofthooft, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation 2011;124:1755–1764.

[5] Hypertension artérielle pulmonaire. Haute Autorité de Santé 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167172/fr/hypertension-arterielle-pulmonaire

[6] Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hyper-tension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

Les recommandations européennes proposent également les options thérapeutiques approuvées uniquement chez l'adulte et utilisées hors AMM chez la population pédiatrique (Tableau 2). Le riociguat faisait ainsi jusqu'ici déjà partie des options thérapeutiques pédiatriques non approuvées pouvant être envisagées chez les patients pédiatriques.

Il est recommandé en 1ère intention d'effectuer un test de vasoréactivité aiguë afin d'identifier les potentiels répondeurs (<10%) à un traitement par inhibiteurs calciques.

Dans les autres cas, le choix du traitement initial dépend de l'évaluation du risque de mortalité qui est effectuée lors du bilan initial (cf. Tableau 5 : Critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC) en annexe).

Chez les non répondeurs, chez les patients adultes à risque faible, il est recommandé d'introduire un traitement en monothérapie (antagonistes de récepteurs à l'endothéline [ARE], inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 [IPDE5] ou analogues de la prostacycline), soit d'emblée en bithérapie. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'utiliser d'emblée les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Une association précoce de 2 traitements oraux est recommandée chez les enfants nouvellement diagnostiqués avec une HTAP en classe fonctionnelle OMS II-III, car l'association de traitements a démontré une amélioration de la survie comparée à la monothérapie.

Tableau 2 : Résumé des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire utilisés en pratique chez l'enfant (ESC/ERS 2022)

Classe thérapeutique	Traitement en DCI (forme galénique)	AMM chez les enfants atteints d'HTAP	Posologie
Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5	Sildénafil (poudre pour suspension buvable)	Oui pour ≥1 an	<20 kg : 30mg/jour (3 doses) ≥20 kg : 60mg/jour (3 doses)
	Tadalafil (comprimé)	Non	Dosage suggéré : 0,5-1 mg/kg/jour (1 dose) Max : 40 mg/jour Évalué uniquement chez les enfants âgés de plus de 3 ans
Antagonistes du récepteur de l'endothéline	Bosentan (comprimé)	Oui pour ≥1 an	4 mg / kg / jour en 2 prises Maximum de 250 mg/jour
	Ambrisentan (comprimé)	Oui pour > 8 ans	2,5 à 10 mg/jour (1 dose)
	Macitentan (comprimé)	Non	Dose suggérée non indiquée, étude sur la population pédiatrique en cours (2-18 ans)
Analogues de la prostacycline	Epoprosténol (poudre pour solution pour perfusion)	Non	Dosage suggéré : Dose initiale : 1-2 ng/kg/min sans maximum connu Chez l'enfant, une dose stable est habituellement de 40 à 80 ng/kg/min. Des augmentations de dose peuvent être nécessaires
	Treprostinil (solution pour perfusion)	Non	Dosage suggéré : Dose initiale : 2 ng/kg/min sans maximum connu Chez l'enfant, une dose stable est généralement de 50 à 100 ng/kg/min.

			Des augmentations de dose peuvent être nécessaires.
Autres classes thérapeutiques	Iloprost (solution pour perfusion)	Non	Dose suggérée non indiquée (seulement quelques cas cliniques sur la population pédiatrique disponibles)
	Selexipag (comprimé)	Non	Dose suggérée non indiquée, étude sur la population pédiatrique en cours (2-18 ans)
	Riociguat (comprimé)	Oui	2,5 mg 3 fois par jour

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation : il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III (Tableau 3).

Tableau 3 : Médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle OMS II et III.

MEDICAMENT (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
REVATIO (sildénafil) comprimé pelliculé poudre pour suspension buvable Pfizer	Non	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. »	06/06/12 (Extension d'indication pédiatrique)	Modéré	REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé : ASMR V dans la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP, REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable : 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.
VOLIBRIS (ambrisentan) comprimé pelliculé GlaxoSmithKline	Non	VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (**âgés de 8 ans à moins de 18 ans**) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique, familiale, congénitale corrigée et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.	09/11/22 (Extension d'indication pédiatrique)	Modéré	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents à partir de 8 ans ayant une HTAP en classe fonctionnelle II et III.

TRACLEER (bosentan) comprimé pelliculé Janssen-Cilag et génériques pour les dosages 62,5 mg et 125 mg	Non	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III. L'efficacité a été démontrée dans : – l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale) – l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée. – l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II. TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. **À partir de 1 an.**	05/02/03 (Inscription)	Important	ASMR I chez les patients ayant une HTAP primitive ou secondaire à une sclérodermie en stade III.
			05/01/2011 (Réévaluation)	Modéré	ASMR III dans la prise en charge de l'HTAP pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.

*classe pharmaco-thérapeutique

D'autres médicaments disposent d'une AMM dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle II – III (OMS) uniquement chez l'adulte :

- inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 : ADCIRCA (tadalafil)
- analogues de la prostacycline : VELETRI (époprosténol) ; FLOLAN et ses génériques (époprosténol) ; REMODULIN (tréprostinil), VENTAVIS (iloprost) ; UPTRAVI (sélexipag)

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La création d'une anastomose de Potts est une alternative ou une étape avant la transplantation pulmonaire à proposer dans les formes échappant à un traitement médicamenteux.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles citées dans le Tableau 3. Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de davantage de molécules de formulations galéniques adaptées à la pédiatrie, en particulier pour le jeune enfant, dans un objectif d'amélioration des conditions de soins.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le développement du riociguat en pédiatrie est fondé sur l'extrapolation des données de l'adulte obtenues dans une étude de phase III (PATENT-1) et son étude d'extension en ouvert (PATENT-2)

conformément au plan d'investigation pédiatrique de l'EMA (EMEA-000718-PIP01-09-M06, septembre 2016).

Pour rappel (cf. avis de la Commission du 23 juillet 2014), l'étude PATENT-1 a comparé l'efficacité du riociguat au placebo sur une période de 12 semaines dont huit semaines d'adaptation posologique. Les 443 patients inclus, âgés en moyenne de 50 ans, avaient le plus fréquemment une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite, de classe fonctionnelle II ou III (95 % des patients). Le critère de jugement principal était la variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 12 semaines ; il a été supérieur dans le groupe riociguat (+ 29,6 m), à celui du groupe placebo (-5,6 m), avec une différence intergroupe de 35,8 m (IC 95 % : [20,1;51,1], p<0,0001).

L'évaluation du riociguat en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans le traitement des **enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg** ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III, repose sur les données de l'étude PATENT-CHILD. Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique, ayant inclus 24 enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude PATENT-CHILD

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, non contrôlée, en ouvert, multicentrique, dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du riociguat en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS I à III.

L'étude a débuté le 29 octobre 2015 (1er patient inclus) et la date de l'extraction des données pour l'analyse a eu lieu le 7 mars 2020.

Traitements reçus

L'étude s'est déroulée selon plusieurs phases :

- une phase de recrutement de 2 semaines (sélection) ;
- une phase principale de 24 semaines de traitement (phase d'ajustement de la dose individuelle d'une durée maximale de 8 semaines + phase d'entretien de 16 semaines) ;
- une phase d'extension à long terme facultative : poursuite de l'étude jusqu'à l'AMM du riociguat pour la population pédiatrique ou jusqu'à l'âge de 18 ans ;
- visite de suivi 60 jours (+/- 8 jours) après la dernière prise du médicament de l'étude.

Les patients ont reçu des doses de riociguat ajustées au poids corporel (1,0mg, 1,5mg, 2, mg, 2,5 mg) trois fois par jour (TID) :

- en suspension orale pour les patients <50 kg (une demande d'AMM est prévue pour cette forme en 2024) ;
- en comprimés pour les patients ≥ 50 kg.

Les visites ont eu lieu toutes les 2 semaines pendant les 8 semaines de titration, et toutes les 4 semaines pendant les 16 semaines d'entretien.

La pharmacocinétique a été évaluée jusqu'à la semaine 24 et la tolérance jusqu'à 60 jours après la dernière prise du médicament de l'étude.

Critères de jugement

Les critères d'évaluation principaux ont été :

- sécurité et tolérance (variation entre l'inclusion et la semaine 24) évaluées par :
  - l'incidence des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) ;
  - l'évaluation des signes vitaux et la radiographie de la main gauche.
- analyses des concentrations plasmatiques de riociguat et du métabolite M1 du jour et à la semaine 24 par :
  - C_{max} : concentration plasmatique maximale du médicament ;
  - C_{trough} : concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre ;
  - ASC_{0-8} : aire sous la courbe permettant de mesurer le temps d'exposition à un médicament sur une période de 8 heures

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient âgés de 6 ans à moins de 18 ans, avec une HTAP idiopathique, parfois associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale. L'HTAP devait être diagnostiquée et confirmée par cathétérisme cardiaque droit, de classe fonctionnelle OMS I à III.

Les patients avaient reçu un traitement de l'HTAP pendant au moins 12 semaines avant l'inclusion. Ils ne devaient pas recevoir au cours de l'étude des inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), des inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiestérase (théophylline, dipyridamole). Au total, 24 patients ont été inclus et traités dans l'étude du 29 octobre 2015 au 7 mars 2020, dont 6 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (tous <50 kg) et 18 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. (Tableau 4)

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion dans l'étude PATENT-CHILD

	Groupe d'âge		Traitement HTAP concomitant		Total
	Riociguat ≥6 à <12 ans N=6 (100%)	Riociguat ≥12 à <18 ans N=18 (100%)	Riociguat/ARE N=15 (100%)	Riociguat/ ARE+aPC N=9 (100%)	Riociguat N=24 (100%)
Age, ans					
n	6	18	15	9	24
Moyenne (ET)	9,0 (2,3)	14,1 (1,6)	12,5 (3,0)	13,2 (2,5)	12,8 (2,8)
Médiane (Min;Max)	9,5 (6;11)	13,5 (12;17)	13,0 (6;17)	14,0 (8;17)	13,0 (6;17)
Poids à l'inclusion (kg)					
n	6	18	15	9	24
Moyenne (ET)	31,77 (13,82)	51,33 (13,63)	48,46 (17,34)	43,07 (13,51)	46,44 (15,93)
Médiane (Min;Max)	34,10 (12,4;46,5)	48,30 (34,2;80,9)	48,60 (12,4;80,9)	38,90 (33,4;77,0)	45,50 (12,4;80,9)
TM6 à l'inclusion (m)					
n	6	17	14	9	23e
Moyenne (ET)	388,5 (155,71)	461,04 (86,62)	432,76 (131,1)	456,67 (68,96)	442,12 (109,67)

	Groupe d'âge		Traitement HTAP concomitant		Total
	Riociguat ≥6 à <12 ans N=6 (100%)	Riociguat ≥12 à <18 ans N=18 (100%)	Riociguat/ARE N=15 (100%)	Riociguat/ ARE+aPC N=9 (100%)	Riociguat N=24 (100%)
Médiane (Min;Max)	433,50 (91,0;508,0)	446,00 (326,0;683,5)	440,50 (91,0;683,5)	442 (360,0;539,0)	442,00 (91,0;683,5)
Classe fonctionnelle OMS					
n	6 (100%)	18 (100%)	15 (100%)	9 (100%)	24 (100%)
I	0	1 (5,6%)	1 (6,7%)	0	1 (4,2%)
II	4 (66,7%)	14 (77,8%)	11 (73,3%)	7 (77,8%)	18 (75,0%)
III	2 (33,3%)	3 (16,7%)	3 (20,0%)	2 (22,2%)	5 (20,8%)
IV	0	0	0	0	0

ARE = antagonistes des récepteurs de l'endothéline, ET= écart-type, aPC = analogue de la prostacycline, TM6 : test de marche 6 minutes, * : Un patient n'avait pas de valeur initiale de distance parcourue au test de marche de 6 minutes

Résultats sur le critère de jugement principal

Parmi les 24 patients, 21 ont atteint la semaine 24 de l'étude, 3 enfants et adolescents ont interrompu le traitement au riociguat prématurément.

Dans l'étude PATENT-1 et son étude d'extension en ouvert PATENT-2 (notée ci-dessous PATENT-½), un total de 222 patients adultes ont eu une titration de dose individuelle (TDI) à S24.

Au total, 16 patients pédiatriques (76,2 %) ont reçu la dose adulte ou équivalente à la dose de 2,5 mg TID à la semaine 24, et 82,9% des patients adultes dans les études PATENT- ½.

Les concentrations plasmatiques de riociguat et du principal métabolite M1 dans la population pédiatrique correspondaient aux concentrations observées chez les adultes (cf. annexe).

Les données concernant C_{max}, C_{trough} et ASC_{0-8} figurent en annexe.

À J1 et à 24 semaines, les plages d'expositions au riociguat et au métabolite M1 sont globalement similaires entre la population pédiatrique et la population adulte (PATENT - ½), même si elles sont légèrement inférieures pour la population pédiatrique.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PATENT-CHILD dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-10. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Dans l'étude pédiatrique, les événements indésirables (EI) rapportés le plus fréquemment chez les 24 patients étaient : les céphalées (29,2 % des patients), les douleurs abdominales, la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures (16,7 % des patients pour chacun de ces EI)

Un événement indésirable (EI) considéré comme lié au traitement a été rapporté chez 7 patients. L'hypotension était l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquemment rapporté, rapporté chez 3 patients (12,5 %). Tous les autres événements indésirables liés au traitement (hypotension systolique, hypotension diastolique, céphalée, présyncope et insuffisance ventriculaire droite) ont été rapportés chez un seul patient chacun.

Ces événements indésirables liés au traitement étaient d'intensité légère ou modérée chez 3 patients chacun, et d'intensité sévère chez un patient.

Il n'y avait pas de différence dans les sous-groupes d'âge ou en fonction des traitements concomitants.

Au total, des EI graves ont été observés chez 4 patients (16,7 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient l'insuffisance ventriculaire droite signalée chez 2 patients.

Trois patients ont interrompu prématurément le traitement de l'étude en raison d'un événement indésirable : une hypotension chez 2 patients et une insuffisance ventriculaire droite chez un patient.

Selon le RCP, « globalement, les données de sécurité [*dans la population pédiatrique*] sont cohérentes avec le profil de sécurité observé chez l'adulte. »

Le résumé des risques du PGR de ADEMPAS (riociguat) (version 8.4 du 31/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun.
Risques importants potentiels	Sécurité osseuse chez les patients <18 ans
Informations manquantes	Aucune.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Patients atteints d'HTAP (étude d'extension long terme)		
Étude 18694 (RIALTO) (NCT02759419)	Étude de phase IV ouverte, multinationale, multicentrique, à un seul bras, non contrôlée, d'extension à long terme du riociguat administré par voie orale chez des patients atteints d'HTAP symptomatique ayant reçu du riociguat dans le cadre d'un essai clinique de Bayer (étude initiée en 2016 menée sur les patients issus des essais cliniques HTAP antérieurs).	Décembre 2025

➔ Dans d'autres indications

Patients souffrant d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle		
Étude 12916 (NCT00694850)	Étude de phase IIa multicentrique, non randomisée, non aveugle et non contrôlée visant à étudier l'impact de doses multiples de riociguat sur la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez des patients souffrant d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle (étude initiée en 2008 menée sur 23 patients).	Octobre 2024
Patients souffrant d'hypertension pulmonaire associée à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche.		
Étude 14308 (LEPHT) (NCT01065454)	Étude de phase IIb multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, visant à évaluer les effets hémodynamiques du riociguat ainsi que sa sécurité et sa cinétique chez des patients souffrant d'hypertension pulmonaire associée à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche. (étude initiée en 2010 menée sur 202 patients).	Décembre 2025

4. Discussion

L'efficacité et la tolérance du riociguat dans le traitement de l'HTAP chez l'enfant, et plus particulièrement dans son extension d'indication pédiatrique de l'AMM « en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III », repose sur les données de l'étude PATENT-CHILD. Cette étude a été réalisée dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique.

Il s'agit d'une étude dite de phase 3, non contrôlée, en ouvert, multicentrique, dont les objectifs principaux sont d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du riociguat en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS I à III.

Cette étude pharmacocinétique a inclus 24 enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans.

Il est noté que la posologie quotidienne chez les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg a été de 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour), identique à la posologie chez les patients adultes.

La forme galénique en comprimé pelliculé permet l'administration du riociguat chez des enfants à partir de l'âge de 6 ans. Une demande d'AMM pour une forme en granulés pour suspension buvable pour des enfants pesant de moins de 50 kg est prévue par le laboratoire en 2024.

Dans cette étude, les objectifs principaux étaient l'évaluation de la tolérance du riociguat et les concentrations plasmatiques de riociguat et du métabolite actif M1 (C_{max} ,C_{trough} , ASC_{0-8}).

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-10. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Le profil de tolérance recueilli chez les patients de moins de 18 ans est cohérent avec celui observé chez l'adulte. Les événements indésirables (EI) rapportés le plus fréquemment chez les 24 patients étaient : les céphalées (29,2 % des patients), les douleurs abdominales, la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures (16,7 % des patients pour chacun de ces EI)

Au total, ADEMPAS (riociguat) a montré dans une étude réalisée chez 24 patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans, avec une HTAP idiopathique de classe fonctionnelle OMS I à III, parfois associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale :

- un profil pharmacocinétique similaire à celui de l'adulte, avec un même schéma posologique que chez l'adulte,
- des résultats qui suggèrent la transposabilité des données observées chez l'adulte à la population pédiatrique ;
- un profil de tolérance favorable et cohérent à celui rapporté chez l'adulte ;
- une absence de nouveau signal de tolérance dans la population pédiatrique étudiée.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- aucune étude comparative n'a été réalisée versus l'un des comparateurs cliniquement pertinents indiqués chez l'enfant et l'adolescent (sildénafil, ambrisentan, bosentan) ;
- un effectif réduit de patients (n=24) ;
- seuls 6 patients sur 24 correspondent à l'indication de l'AMM concernant les critères suivants :
  - association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline,
  - pesant au moins 50 kg,
  - avec une HTAP de classe fonctionnelle II ou III ;

- l'absence de critère de jugement principal unique ;
- l'absence d'hypothèse statistique à tester bien qu'il s'agisse d'une affection pédiatrique rare ;
- l'absence de données cliniques robustes en morbi-mortalité dans l'étude PATENT-CHILD ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie alors qu'il s'agit d'un critère cliniquement pertinent pour les enfants ayant une HTAP ;
- la forme galénique en comprimé pelliculé permettant l'administration du riociguat uniquement chez des enfants à partir de l'âge de 6 ans.

Compte tenu des données de pharmacocinétique et de tolérance bien que limitées chez l'enfant, sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, et des limites concernant la transposabilité clinique des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ADEMPAS (riociguat) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations de la HAS, « la stratégie thérapeutique chez la population pédiatrique est superposable à celle des HTAP de l'adulte ». Le nombre d'alternatives disponibles étant limité dans la population pédiatrique, les recommandations européennes présentent également les options thérapeutiques approuvées uniquement chez l'adulte mais utilisées hors AMM dans la population pédiatrique.[7]

Avant l'octroi de l'AMM dans la population pédiatrique, ADEMPAS (riociguat) était déjà cité dans les recommandations européennes parmi les options thérapeutiques possibles pour les patients pédiatriques en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

ADEMPAS (riociguat) est un stimulateur de la guanylate cyclase à utiliser en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. Comme les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HTAP en pédiatrie, c'est un traitement de première intention pour le traitement des enfants et adolescents, âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg, ayant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III.

Ce traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de ADEMPAS (riociguat) sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

Il s'agit de :

[7] Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hyper-tension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

- REVATIO (sildénafil), comprimé pelliculé et poudre pour suspension buvable (à partir de 1 an),
- VOLIBRIS (ambrisentan), comprimé pelliculé (à partir de 8 ans),
- TRACLEER (bosentan), comprimé pelliculé et génériques pour les dosages 62,5 mg et 125 mg (à partir de 1 an).

5.3 Service Médical Rendu

- L'HTAP est une maladie pulmonaire rare, pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.
- La spécialité ADEMPAS (riociguat) est un médicament à visée symptomatique.
- L'efficacité de ADEMPAS (riociguat) est en l'état actuel établie sur des seules données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique. Le profil de tolérance du riociguat chez l'enfant et l'adolescent est connu et proche de celui observé chez l'adulte. Ainsi, le rapport efficacité/effet indésirable est modéré.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 5.2).
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention (cf. paragraphe 5.1).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa très faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les enfants ayant une HTAP ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact non démontré sur la morbi mortalité des enfants traités en l'absence de données comparatives ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins ;

ADEMPAS (riociguat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADEMPAS (riociguat), comprimé pelliculé, est modéré en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ADEMPAS (riociguat), comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM en pédiatrie citée ci-dessus et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte, dans une étude évaluant la pharmacocinétique du riociguat, suggérant la transposabilité chez l'enfant des résultats cliniques montrés chez l'adulte ;
- de l'absence de démonstration de l'efficacité clinique, notamment concernant la morbi-mortalité, de ADEMPAS (riociguat) chez les enfants et adolescents ayant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III âgés de moins de 18 ans et pesant au moins 50 kg, en raison de l'absence de données comparatives ;
- du profil de tolérance semblant similaire à celui de l'adulte ;

la Commission considère que ADEMPAS (riociguat), comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg ayant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II à III.

5.5 Population cible

La population cible de ADEMPAS (riociguat) dans l'extension d'indication pédiatrique correspond aux enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III, qu'elle soit idiopathique, héritable, congénitale corrigée ou associée à une connectivite.

En France, on estime qu'il y a environ 9 308 000 enfants âgés de 6 à 17 ans (Source : Insee, 2023).

L'incidence réelle de l'HTAP chez l'enfant est inconnue. Des données épidémiologiques européennes ont estimé la prévalence et l'incidence de l'HTAP congénitale, avec une prévalence de 10,1 à 15,6 cas par million d'enfants. Quant à la forme idiopathique, la prévalence est de 2,1 à 4,4 cas par million d'enfants par an[8]. De plus, selon les données du registre français 10 % des patients sont atteints de la forme familiale[9].

Ainsi, le nombre d'enfants et d'adolescents atteints d'HTAP :

- congénitale est estimé entre 94 à 145 patients
- idiopathique est estimé entre 20 à 41 patients
- familiale est estimée à 20 patients

soit un total maximal de 206 enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

En faisant l'hypothèse que la répartition des patients entre les différentes classes fonctionnelles est similaire entre la population adulte et la population pédiatrique, il peut être estimé que parmi les patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans, 24% seraient en classe fonctionnelle II et 63% en classe fonctionnelle III[10].

On peut donc estimer la population cible de l'HTAP pédiatrique (6 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle OMS / NYHA II et III à 179 patients en France.

[8] Beghetti et al. (2019). Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. Pediatric Pulmonology, 54(10), 1516–1526.

[9] Beghetti et al. (2012). Nouveaux traitements de l'hypertension pulmonaire en pédiatrie. Revue Médicale Suisse, 2(329), 423 - 427

[10] Humbert et al. (2006). Pulmonary Arterial Hypertension in France. American journal of respiratory and critica care medicine, 173(9), 1023–1030.

En se fondant sur les résultats de l'étude PATENT-CHILD, sur les 24 patients inclus dans l'étude 8 pesaient ≥ 50 kg, correspondant à 30% des effectifs. On peut donc estimer la population cible de ADEMPAS dans son extension d'indication pédiatrique entre 60 et 179 patients en France.

La population cible ADEMPAS (riociguat) est estimée entre 60 et 179 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

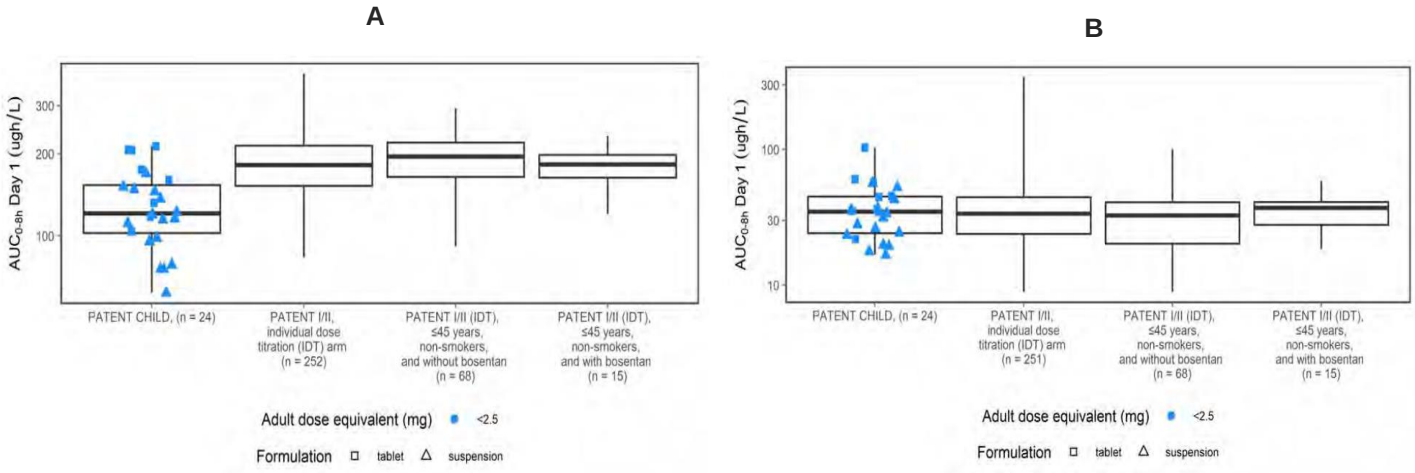
La Commission note qu'une demande d'AMM pour une forme en granulés pour suspension buvable pour des enfants pesant de moins de 50 kg est prévue par le laboratoire en 2024.

6. Annexe

Tableau 5 : Critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC)

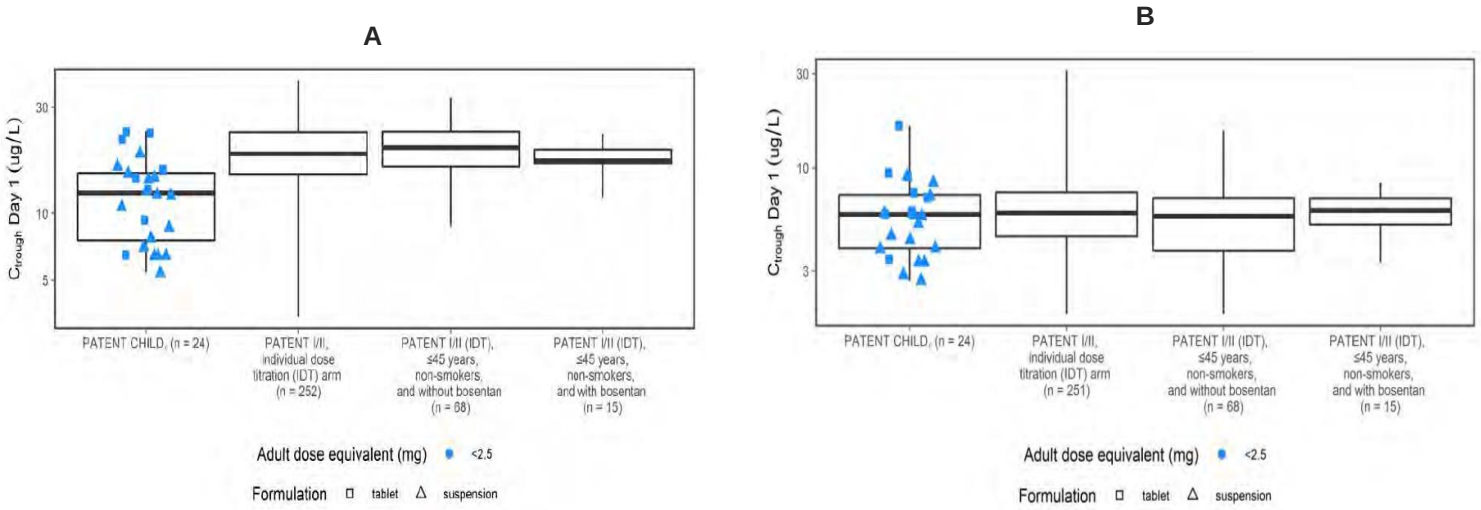
Facteur pronostique (mortalité estimée à 1 an)	**Risque faible (< 5%)**	**Risque intermédiaire (5-10%)**	**Risque élevé (> 10 %)**
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue lors du TM6	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO_2 > 15 ml/mn/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 < 36	Pic VO_2 entre 11 et15 ml/mn/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 entre 36 et 44,9	Pic VO_2 < 11 ml/mn/kg (<35 % de la valeur prédite) Pente $V_E/VCO_2 \geq 45$
BNP ou NT-pro-BNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50 à300 ng/l 300 à1400 ng/l	> 300 ng/ > 1400 ng/l
Echocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm^2 Absence d'épanchement péricardique	Surface OD entre 18 et 26 cm^2 Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm^2 Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m^2 SvO_2 > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m^2 SvO_2 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m^2 SvO_2 < 60 %

Figure 1 : ASC0-8 de riociguat (A) et M1 (B) au jour 1 dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



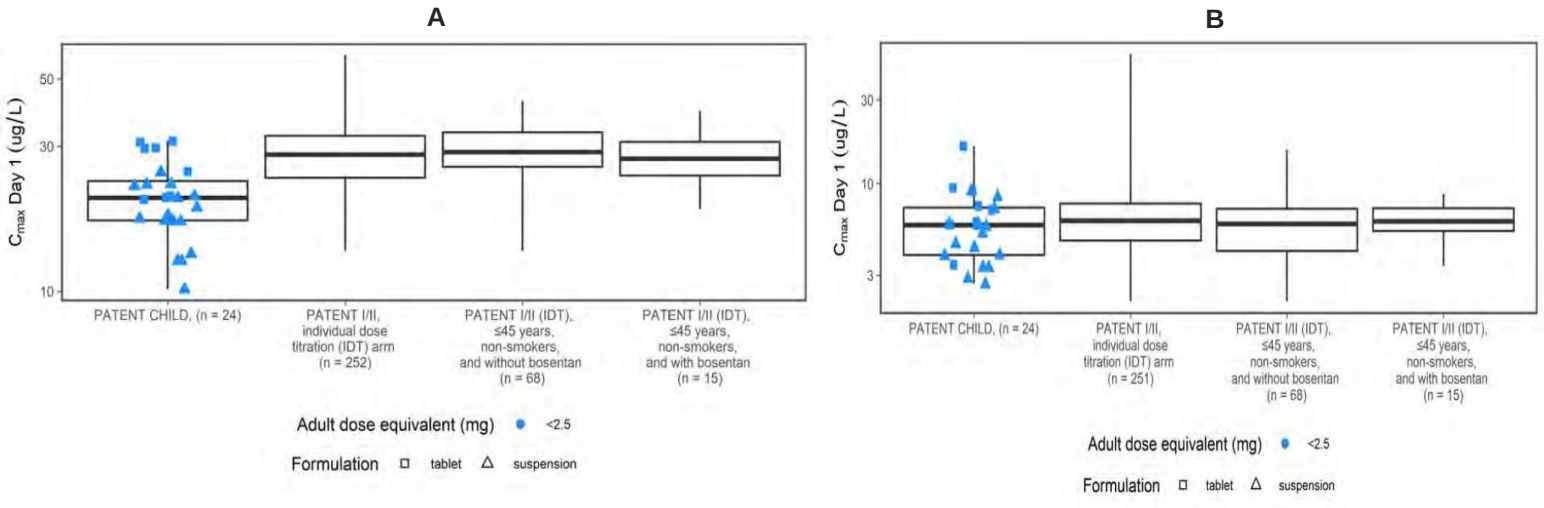
Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

Figure 2 : Cthrough de riociguat (A) et M1 (B) au jour 1 dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



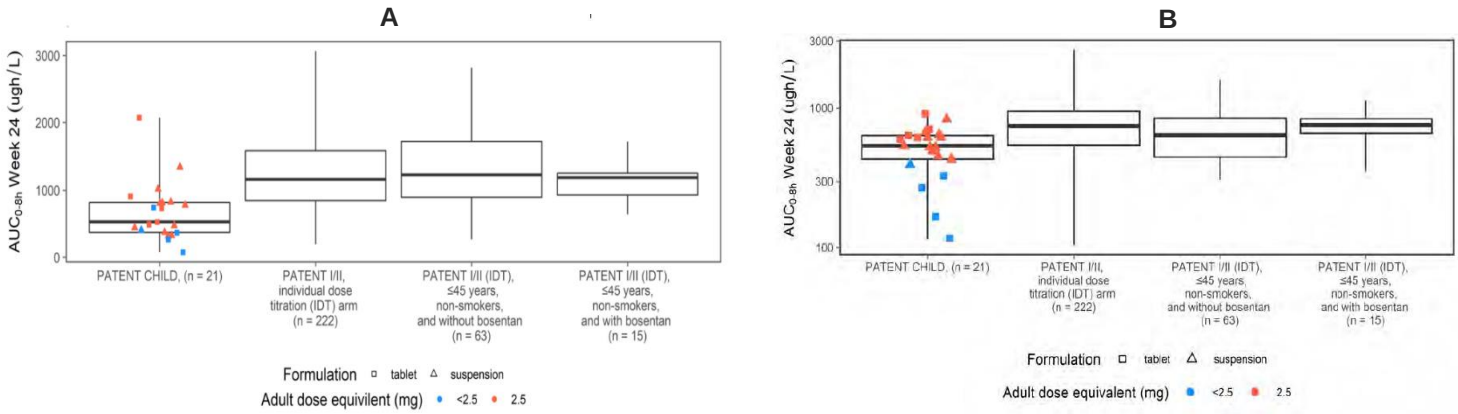
Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

Figure 3 : Cmax de riociguat (A) et M1 (B) au jour 1 dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



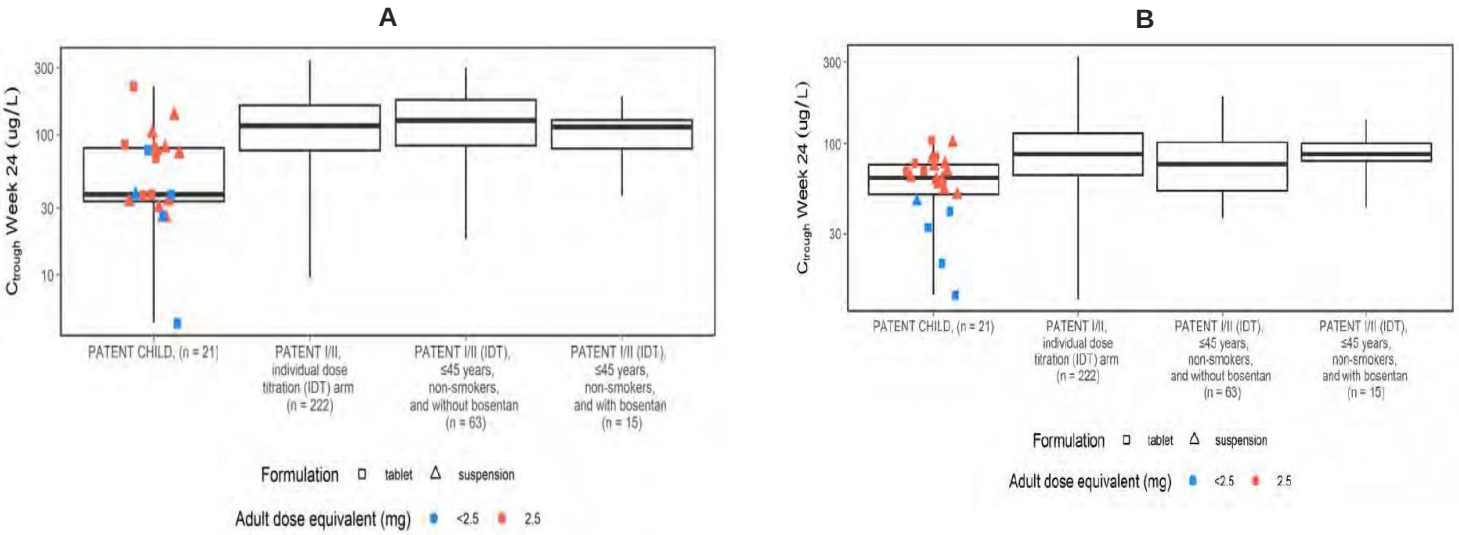
Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

Figure 4 : ASC0-8 de riociguat (A) et M1 (B) à la semaine 24 (visite 9) dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



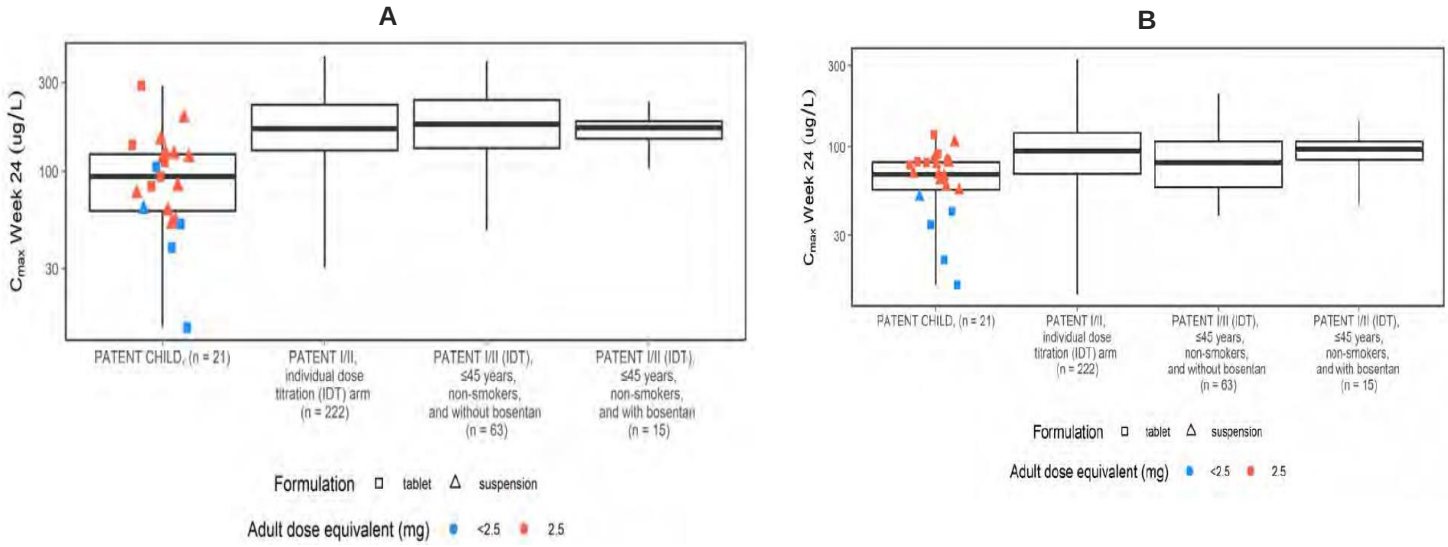
Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

Figure 5 : Cthrough de riociguat (A) et M1 (B) à la semaine 24 (visite 9) dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

Figure 6 : Cmax de riociguat (A) et M1 (B) à la semaine 24 (visite 9) dans la population pédiatrique (PATENT-CHILD) et la population adulte (PATENT- ½)



Lignes verticales noires : intervalle entre l'observation la plus basse et la plus haute. Boîte : intervalle entre le 25e et le 75e percentile. Ligne horizontale noire : médiane des observations. Symboles : observations individuelles ; la forme détermine la formulation et la couleur détermine le niveau de dosage TID (équivalences de dose).

© Haute Autorité de santé – février 2024