



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles
B/56 (CIP : 399 351-0)

Laboratoires ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

bosentan

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et/ ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie, en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin (date initiale de désignation pour les spécialités TRACLEER : 14 février 2001)

Code ATC : C02KX01

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 1^{er} juillet 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bosentan

1.2. Indications

« 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 III¹.

L'efficacité a été démontrée dans :

- l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale)
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie 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 sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.»

1.3. Posologie

« Les comprimés de TRACLEER seront pris par voie orale matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas.

Le comprimé dispersible sera dissout dans une cuillère contenant un peu d'eau. La cuillère d'eau sera bien agitée pour faciliter le mélange dans le liquide avant d'être avalée. Une petite quantité d'eau supplémentaire doit être ajoutée ensuite à la cuillère pour la rincer et sera avalée par le patient, pour s'assurer que la totalité du médicament a bien été administré. Il est recommandé d'avalier ensuite, si possible, un verre d'eau pour une totale ingestion du produit. Si nécessaire le comprimé dispersible peut être coupé en 4 en le cassant suivant les lignes prédécoupées à sa surface.

L'administration du comprimé dispersible n'a été étudiée que chez l'enfant. Il n'a pas été réalisé d'étude de comparaison directe de la biodisponibilité entre le comprimé dispersible et le comprimé pelliculé. En conséquence, son utilisation doit être réservée aux patients qui ne peuvent pas prendre de comprimé pelliculé.

Hypertension artérielle pulmonaire

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

Chez les adultes, le traitement par TRACLEER sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour.

Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques

¹ Barst RJ et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004 ;43:S40-S47. 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.

réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de TRACLEER était augmentée au dessus de 2mg/kg deux fois par jour. Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg par rapport à 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants.

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

En cas de détérioration clinique (telle que la diminution du test de marche de 6 minutes d'au moins 10% par rapport à la mesure avant traitement) et ce malgré un traitement par TRACLEER pendant au moins 8 semaines (posologie d'entretien administrée pendant au moins 4 semaines), un autre traitement devra être envisagé. Cependant, certains patients qui n'ont montré aucune réponse après 8 semaines de traitement par TRACLEER, peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement.

En cas de détérioration clinique tardive malgré un traitement par TRACLEER (après plusieurs mois de traitement), la prise en charge thérapeutique devra être réévaluée. La tolérance à l'effort de certains patients répondant insuffisamment à la dose de 125 mg deux fois par jour de TRACLEER, peut parfois être légèrement améliorée après augmentation de la posologie à 250 mg deux fois par jour. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée devra alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante.

Interruption du traitement

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par TRACLEER. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

Si l'arrêt de traitement de TRACLEER est envisagé, cet arrêt doit être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau traitement.

Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodémie systémique.

Le traitement par TRACLEER sera initié à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg 2 fois par jour. Les comprimés de TRACLEER seront pris par voie orale, matin et soir, au cours ou non d'un repas.

L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des études cliniques contrôlées, est limitée à 6 mois.

La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent être ré-évaluées sur une base régulière. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice / risque doit être faite en prenant en considération la toxicité hépatique du bosentan.

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients âgés de moins de 18 ans. La cinétique de TRACLEER n'a pas été étudiée chez les jeunes enfants atteints de cette pathologie.

Populations à risque

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh). TRACLEER est contre-indiqué chez les patients présentant une perturbation modérée à sévère des fonctions hépatiques.

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients en dialyse.

Posologie chez les sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

C : Système cardiovasculaire
C02 : Anti-hypertenseurs
C02K : Autres anti-hypertenseurs
C02KX : Autres anti-hypertenseurs
C02KX01 : bosentan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres spécialités TRACLEER dosées à 62,5 mg et 125 mg de bosentan, en comprimés pelliculés et ayant les mêmes indications et le même schéma posologique que la spécialité TRACLEER 32 mg.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

- THELIN 100 mg (sitaxentan), comprimé enrobé dont le RCP précise que : « en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans. »

- VOLIBRIS 5 mg (ambrisentan), comprimé pelliculé dont le RCP précise que : « en l'absence de données suffisantes d'efficacité et de tolérance, l'utilisation de VOLIBRIS n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans. »

- Analogues de la prostacycline

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

- VENTAVIS (iloprost) 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur dont le RCP précise que : « il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent avec l'iloprost. »

- REMODULIN (tréprostinil sodique), administré par voie sous-cutanée continue dont le RCP précise que : « il existe peu de données concernant les patients de moins de 18 ans. Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et aux adolescents. »

- Inhibiteur de la phosphodiesterase

REVATIO (sildénafil), administré par voie orale dont le RCP précise que : « la sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) 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. »

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a fourni à l'appui de sa demande :

- des données bibliographiques dont 2 études de cohortes^{2, 3} d'enfants suivis à long terme et traités par le bosentan sous forme de comprimés pelliculés (TRACLEER 62,5 mg et 125 mg), données non retenues par la Commission car elles n'ont pas évalué la spécialité TRACLEER 32 mg faisant l'objet de la présente demande,
- des données de pharmacovigilance et de l'étude de surveillance post AMM des spécialités TRACLEER 62,5 mg et 125 mg, non détaillées car ne correspondant pas à la spécialité à évaluer,
- les résultats de 2 études pharmacocinétiques, BREATHE-3 et FUTURE-1.

L'étude BREATHE-3 a évalué la pharmacocinétique de TRACLEER comprimés pelliculés dosés à 62,5 mg et 125 mg dans une population pédiatrique⁴. Cette étude, n'ayant pas évalué spécifiquement TRACLEER 32 mg en comprimé dispersible, ne sera pas décrite dans le présent document.

Seuls les résultats de l'étude FUTURE-1, ayant évalué spécifiquement la spécialité TRACLEER 32 mg, seront décrits.

3.1. Résultats de l'étude FUTURE-1

Cette étude avait pour objectif principal de montrer que l'aire sous la courbe (ASC) après administration de bosentan, comprimé dispersible et quadrisécable dosé à 32 mg, chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans atteint d'HTAP idiopathique ou familiale en classe fonctionnelle II ou III était équivalente à celle observée chez l'adulte après administration de 125 mg.

L'objectif secondaire était l'analyse de la tolérance. La durée de l'étude était de 12 semaines. D'autres critères ont été évalués de manière exploratoire. Il s'agit de l'évaluation à la 12^{ème} semaine de traitement, par rapport à la valeur initiale, du changement de classe fonctionnelle OMS, de la qualité de vie selon le questionnaire SF-10 et de l'Impression Clinique Globale selon une échelle pour laquelle les parents et le médecin donnaient séparément un avis sur l'état général de l'enfant (5 réponses possibles de « significativement meilleur » à « significativement plus mauvais »).

Ont été inclus 36 enfants d'âge moyen de 6,8 ans (2,0 ; 11,0), de poids moyen de 22,3 kg (9,5 ; 42,0) et majoritairement atteints d'HTAP idiopathique. Les enfants ont reçu le bosentan en comprimé dispersible à la posologie de 2mg/kg deux fois par jour pendant 4 semaines puis à la posologie de 4 mg/kg deux fois par jour.

² Rosenzweig EB et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 697-704.

³ Maiya S et al. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. Heart 2006 ; 92: 664-670

⁴ la rubrique posologie du RCP de TRACLEER 62,5 mg et 125 mg ci après mentionne les résultats de l'étude BREATHE-3.

« La sécurité et l'efficacité de TRACLEER n'ont pas été totalement étudiées chez les enfants de moins de 12 ans. Cet essai était essentiellement conçu pour déterminer la pharmacocinétique de TRACLEER chez les enfants. Le nombre d'enfants étudiés dans chaque groupe de dose a été insuffisant pour établir la posologie optimale chez les sujets de moins de 12 ans. L'exposition systémique retrouvée a été plus faible chez les enfants que chez les adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Ces données suggèrent, pour les doses utilisées dans cet essai, la possibilité d'un effet incomplet sur la vascularisation pulmonaire. Toutefois, la tolérance de posologies supérieures administrées chez les enfants n'a pas été établie.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 3 ans. »

Résultats

Les ASC n'ont pas été superposables et il semble qu'un plateau d'absorption existe à des posologies plus faibles chez l'enfant. Pour l'enfant, une augmentation de la posologie à 4 mg/kg 2 fois/jour ne permet pas d'obtenir une exposition plus élevée qu'à la posologie de 2 mg/kg 2 fois/jour.

Tenant compte de ce plateau d'absorption du médicament, la posologie préconisée du bosentan est de 2 mg/kg x 2/jour.

A la 12^{ème} semaine de traitement, sur les 23 patients en classe fonctionnelle II au début de l'étude, 1 est passé en classe III, 2 sont passés en classe I et 20 sont restés stables. Sur les 12 patients en classe fonctionnelle III au début de l'étude, aucun ne s'est aggravé et 3 sont passés en classe fonctionnelle II⁵.

La moyenne du score physique (PHS du SF-10 – Physical summary) du questionnaire SF-10 s'est légèrement améliorée entre le début et la fin du traitement en passant de 26,7 à 28,3. Aucune modification du score psychologique (PSS du SF-10 – Psychological summary) n'a été constatée.

Neuf patients ont donné une *meilleure* ou *significativement meilleure* impression à la fin de l'étude sur les 17 patients pour lesquels l'Impression Clinique Globale avait été considérée par leurs parents comme *ni bonne ni mauvaise* ou *mauvaise* au début de l'étude et sur les 11 patients pour lesquels les mêmes impressions cliniques avaient été notées par le médecin.

Sur les 24 patients dont l'état avait été jugé par le médecin comme *bon* ou *très bon* au début de l'étude, 2 patients ont donné une *plus mauvaise* ou *significativement plus mauvaise impression* à la fin de l'étude. Aucune modification n'a été constatée pour 13 patients, une impression clinique *meilleure* a concerné 9 patients.

Cette étude fait l'objet d'une prolongation de suivi (étude FUTURE-2) en cours jusqu'à la mise à disposition de TRACLEER 32 mg. En mars 2008 (dernière analyse disponible), une stabilisation ou une amélioration de la classe fonctionnelle avait été observée chez les 33 patients inclus.

Le taux de survie a été de 94% au 6^{ème} mois de suivi et de 91% aux 12^{ème}, 18^{ème} et 24^{ème} mois de suivi.

3.2. Données de tolérance

La formulation pédiatrique du bosentan a été globalement bien tolérée. Dans l'étude FUTURE-1, les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections principalement respiratoires observées chez 15 patients, et des troubles intestinaux (essentiellement douleurs abdominales, inconfort) chez 12 patients.

Aucune augmentation des transaminases hépatiques et aucune anémie n'ont été notées durant l'étude ou durant la période de suivi après traitement.

A la demande de l'EMA, les données épidémiologiques du registre français (ItinérAIR pédiatrie), celles du registre international TOPP et du registre REVEAL pour les Etats-Unis ainsi que celles d'un registre néerlandais vont être utilisées afin de mieux décrire l'HTAP chez l'enfant et en particulier son éventuel impact sur la croissance et la puberté.

3.3. Conclusion

Parmi les études fournies, seule l'étude de pharmacocinétique FUTURE-1, a évalué spécifiquement TRACLEER 32 mg chez 36 enfants âgés de 2 à 12 ans atteints d'HTAP idiopathique ou familiale de classe fonctionnelle II ou III.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans.

⁵ Un patient a été exclu de l'analyse car il n'avait pas reçu le traitement selon les recommandations du RCP

On ne dispose pas d'étude d'efficacité réalisée spécifiquement chez l'enfant notamment dans les HTAP associées à une cardiopathie congénitale, étiologie très fréquente chez l'enfant.

La bioéquivalence entre les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés n'ayant pas été établie, il est difficile d'extrapoler les données issues des études cliniques réalisées avec les comprimés pelliculés à cette nouvelle forme.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les études réalisées chez les adultes atteints d'HTAP. Les principaux effets indésirables ont été d'ordre infectieux et gastro-intestinal.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP est une maladie pulmonaire potentiellement mortelle caractérisée par une augmentation de la pression sanguine dans le système artériel pulmonaire. L'asthénie, la dyspnée, les douleurs thoraciques et le retard staturo-pondéral constituent les signes cliniques les plus fréquents chez l'enfant. L'espérance de vie des patients sans traitement spécifique de l'HTAP est courte, moins d'un an chez l'enfant (de l'ordre de 4,8 ans chez l'adulte).

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

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première ligne.

Mis à part les autres dosages disponibles pour la spécialité TRACLEER, il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses pouvant être administrées chez l'enfant. De plus, leur utilisation n'est pas validée par les autorités d'enregistrement.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), primitive ou associée à une cardiopathie congénitale ou une connectivite, en classe fonctionnelle II ou III, constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés. Compte-tenu de la prévalence estimée de la maladie chez l'enfant (3,7 cas par millions⁶), le fardeau de la pathologie correspondant à la population pédiatrique ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares).

Grâce à sa formulation en comprimé dispersible et quadrisécable, il est attendu pour TRACLEER 32 mg une meilleure adaptation posologique du traitement chez l'enfant ainsi qu'une administration facilitée, y compris chez l'adulte ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés.

Toutefois, en l'absence de données cliniques disponibles avec TRACLEER 32 mg chez l'enfant d'une part et d'étude de bioéquivalence entre les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés d'autre part, il est difficile d'estimer l'impact de TRACLEER en termes de morbi-mortalité qui ne pourrait être que faible d'un point de vue populationnel. Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée.

Les éléments disponibles ne permettent donc pas de présumer que la spécialité TRACLEER apportera une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TRACLEER 32 mg.

⁶ Fraisse A et al. A French registry of pulmonary arterial hypertension in children: baseline characteristics. European Heart Journal 2007; 28 (Abstract supplement), 631.

Le service médical rendu est considéré comme important dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des traitements de l'HTAP par la Commission de la transparence.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données cliniquement pertinentes, la Commission de la transparence ne peut quantifier l'apport de TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP primitive ou associée à une sclérodermie ou une cardiopathie congénitale de classe fonctionnelle II ou III.

Il s'agit d'un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP notamment de l'enfant.

TRACLEER 32 mg en comprimés dispersibles n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ⁷

Il n'existe à ce jour aucune recommandation de traitement pour les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II.

Les traitements proposés actuellement demeurent totalement palliatifs et symptomatiques (amélioration fonctionnelle, prévention des complications, traitement conventionnel...). Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Chez les patients atteints d'HTAP de classe II

- l'intérêt d'une prise en charge précoce de l'HTAP n'est pas démontré,
- seul un autre médicament, l'ambrisentan (VOLIBRIS), est indiqué.

La place de TRACLEER dans la stratégie thérapeutique de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle II reste à définir au vu des données disponibles et en l'absence de recommandations, au même titre que VOLIBRIS.

La majorité des patients (50 à 75%) est diagnostiquée tardivement, en classe fonctionnelle III-IV⁸.

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

- par voie orale le bosentan (TRACLEER), le sitaxentan (THELIN), l'ambrisentan (VOLIBRIS) ou le sildénafil (REVATIO)
- 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 cardio-pulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

Le traitement de l'HTAP de l'enfant est identique à celui de l'adulte. Sont utilisés à l'heure actuelle les médicaments évalués chez l'adulte (avec des adaptations posologiques) notamment les spécialités TRACLEER 62,5 mg et 125 mg en comprimés pelliculés.

TRACLEER 32 mg en comprimés dispersibles dispose d'une formulation permettant une adaptation posologique au poids du patient et une administration adaptée à l'enfant dans le

⁷ ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:2243-78. Deanfield J et al. Management of grown up congenital heart disease. Task force on the management of grown up congenital heart disease. European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:1035-84.

⁸ Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;73:1023 - 1030

traitement de l'HTAP. Cette spécialité est également adaptée aux patients adultes ne pouvant avaler les comprimés pelliculés.

Les autres traitements disponibles en France, sauf les autres spécialités TRACLEER dosées à 62,5 mg et 125 mg, ne sont pas recommandés pour les patients de moins de 18 ans. Seul l'époprosténol peut être utilisé chez l'enfant après que le médecin ait pesé le bénéfice escompté dans cette population face au risque encouru de ne pas traiter.

4.4. Population cible

La population cible de TRACLEER 32 mg correspond aux enfants âgés de 2 à 12 ans atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II et III principalement idiopathiques et familiales et d'HTAP associées à une cardiopathie congénitale qui représentent au total environ 90% des HTAP de l'enfant.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

La population française d'enfants âgés entre 2 et 12 ans a été estimée en 2008 aux alentours de 8,3 millions.

Tel que l'a défini l'observatoire de l'HTAP de l'enfant (ItinérAIR pédiatrie entre 2005 et 2006), la prévalence minimale de l'HTAP (toutes étiologies confondues y compris les HTAP associées à une cardiopathie congénitale, mais sans les HTAP dues à une cardiopathie) a été évaluée à 3,7 cas par million ce qui correspond à 31 enfants.

Les HTAP associées ou dues à une cardiopathie congénitale représentent (chacune pour moitié) environ 50% des HTAP totales. Il convient donc d'ajouter une dizaine de patients atteints d'HTAP due à une cardiopathie congénitale au chiffre donné par le registre ItinérAIR pédiatrie soit un total d'une quarantaine de patients tout en sachant qu'il s'agit d'un minimum, tous les centres susceptibles de traiter ce type d'affections n'étant pas inclus dans le registre.

Aussi, il semble raisonnable d'estimer entre 40 et 50 le nombre de patients âgés entre 2 et 12 ans atteints d'HTAP.

70% de cette population est en classe fonctionnelle II ou III et peut bénéficier d'un traitement par TRACLEER 32 mg.

Sur ces bases, la population cible de TRACLEER 32 mg serait de 30 à 40 patients.

A cette population, il faut ajouter les patients adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés mais leur nombre est difficilement quantifiable.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.