

**MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS**

Historique des modifications :

**Septembre 2014/** EMA EPAR : MAJ sur la fréquence des effets indésirables, sur les risque de priapisme et d'érection prolongée et sur les interactions médicamenteuses // MAJ des résultats de 2 études contrôlés après 3 ans// FDA – ne pas utiliser chez les enfants, notamment en chronique.

**Novembre 2015/** EMA : radiation du registre des médicaments orphelins

**Mars 2016/** MAJ EMA EPAR : nouvelle contre-indication avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, en raison du risque d'hypotension symptomatique.

***Revatio® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)***

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

•Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;

•Grade B : présomption scientifique (étude de niveau de preuve intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;

•Grade C : faible niveau de preuve (étude de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

**Indications AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf)

• **Adultes**

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort (A)

*L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.*

AMM européenne ■ 28/05/2005, poudre pour suspension buvable 21/03/2012

Avis de la transparence ■ 15/02/2006, réévaluation HTAP 05/01/2011

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe\\_reevaluation\\_htap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe_reevaluation_htap.pdf)

**SMR modéré**

**ASMR IV (mineure).**

Rapport efficacité/effets indésirables modéré.

Médicament de première ligne.

**Pertinence scientifique:**

Il n'y a pas de données à long terme à la dose recommandée (20 mg 3 fois par jour), ni d'effet démontré sur la prévention de la détérioration clinique ou sur la survie. Des praticiens pensent que cette dose peut se révéler insuffisante chez certains patients. Cette spécialité est dénuée de toxicité hépatique mais **une des limites à son utilisation est la dose optimale.**

*Galie N et al, 2009, 2010 ; Impens AJ et al, 2008 ; Lewis R et al, 2010 ; McLaughlin V et al, 2009 ; Peacock A et al, 2010.*

• **Population pédiatrique**

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 (A)*

AMM européenne ■ 28/05/2005, cp 02/05/2011, pdre suspension buvable 21/03/2012

Avis de la transparence ■ 06/06/2012

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/revatio\\_06062012\\_avis\\_ct12241.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/revatio_06062012_avis_ct12241.pdf)

**SMR modéré.** Malgré un niveau de preuve très faible, mais compte-tenu du fait qu'il s'agit d'une affection très grave atteignant des enfants, du fait que les alternatives thérapeutiques sont très

limitées, de la réponse apportée au besoin d'une formulation pédiatrique, d'un effet sur la survie globale et sous réserve d'une prescription après avis spécialisé, la réponse au traitement peut être difficile à quantifier chez les enfants qui sont atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une cardiopathie congénitale. Ces deux étiologies ne requièrent pas la même évaluation de la réponse au traitement et n'ont pas le même pronostic même si leur prise en charge est quasi identique. La démonstration de l'efficacité du sildénafil n'a pas été apportée par l'étude déposée par le laboratoire et ce, compte tenu de certaines limites (puissance de l'étude, profil des patients inclus...). Cependant, le profil de tolérance du sildénafil est connu car proche de celui observé chez l'adulte. Les données de suivi en ouvert suggèrent, malgré leurs limites, des taux de survie à 3 ans sous sildénafil plus élevés que ceux observés sous époprosténol, alternative n'ayant pas l'AMM dans l'HTAP de l'enfant mais pouvant être utilisée. Le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme faible. Il s'agit d'un traitement de 1ère intention

**ASMR V.** Cependant, en l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la Commission de la transparence considère que Revatio 20 mg, comprimé pelliculé, n'apporte **pas d'amélioration** du service médical rendu dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP ; Revatio 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable, est 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

**A NOTER : FDA 31/03/2014** : précision sur sa recommandation émise en août 2012 → le sildénafil n'est pas recommandé chez les enfants, surtout en utilisation chronique.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm391152.htm>

**Pertinence scientifique** : ESC guidelines 2004 ; Barst RJ et al, 2011, 2012 ; Sanchez O et al, 2009 ; Fraise A et al, 2009 ; Haworth, S et al, 2010; Montani D et al, 2009 ; Goldberg A , 2010 ; Anderson JR et al, 2010 ; HAS 2011 : réévaluation HTAP 05/01/2011)

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe\\_reevaluation\\_htap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe_reevaluation_htap.pdf)

## Références

Anderson JR et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiology in Review. May/June 2010 - Volume 18 - Issue 3 - pp 148-162

Barst, R. J., Ertel, S. I., Beghetti, M. & Ivy, D. D. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. Eur Respir J 37, 665-677 (2011).

Barst RJ, Ivy DD, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012 Jan 17;125(2):324-34. Epub 2011 Nov 29.

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

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

Galie N. and al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal 2009;30: 2493-2537

Galie N. and al. Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension :results and implications. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010;16 (suppl 1):S11-S19

Goldberg Avran. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. Cardiology in Review. March/April 2010 -Volume 18 - Issue 2 - pp 85-88

Haworth, S. G. & Beghetti, M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Curr Opin Pulm Med 16 Suppl 1, S35-41 (2010).

Impens AJ and al. The 6-minute walk test in scleroderma – how measuring everything measures nothing. Rheumatology 2008;47:v68-v69

Lewis Rubin and Gérald Simonneau. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010;16 (suppl 1):S43-S46

McLaughlin V. and al. end points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54:S97-S107

Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol 2009; 53: 1573-1619.

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

Peacock A and al. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010; 16 (suppl 1):S1-S9

Sanchez O et coll. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. Commentaires sur les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). 2010, vol. 27, no2, pp. 141-150