

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**REVATIO** par voie orale (sildénafil), inhibiteur de la phosphodiesterase**Pas d'avantage clinique démontré dans l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant****L'essentiel**

- ▶ Les spécialités REVATIO en comprimé et en suspension buvable ont l'AMM dans le traitement de l'HTAP idiopathique associée à une cardiopathie congénitale chez les enfants de 1 à 17 ans.
- ▶ L'efficacité du sildénafil chez l'enfant est mal établie. Les données disponibles ne font que suggérer que la survie à 3 ans est plus élevée avec le sildénafil que celle observée avec l'époprosténol (utilisé hors AMM).
- ▶ Le profil de tolérance observé chez l'enfant semble proche de celui de l'adulte.
- ▶ Les doses prescrites ne doivent pas dépasser celles précisées dans le RCP, car des doses élevées ont été associées à une mortalité accrue chez l'enfant.

Indication préexistante

- REVATIO 20 mg, comprimé et REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable ont déjà l'AMM dans l'HTAP chez le patient adulte.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- L'algorithme de traitement de l'HTAP est le même chez l'enfant et l'adulte, malgré des données pédiatriques limitées. Le traitement associe anticoagulants, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Les médicaments spécifiques suivants sont utilisés, en particulier dans l'HTAP de classe III :

- par voie orale, le bosentan (TRACLEER), disposant d'une présentation galénique destinée aux enfants, et le sildénafil (REVATIO). Le tadalafil (ADCIRCA) et l'ambrisentan- (VOLIBRIS) ne sont pas recommandés avant 18 ans ;
- par voie inhalée, l'iloprost (VENTAVIS), en cas de contre-indication au bosentan, mais son maniement est difficile chez l'enfant ;
- par voie sous-cutanée continue, le tréprostinil (REMODULIN) peut être proposé au même titre que l'iloprost (VENTAVIS), mais les douleurs au site d'injection rendent son acceptation difficile au long cours chez l'enfant ;
- en perfusion continue, l'époprosténol (FLOLAN), avec lequel le taux de survie observé chez l'enfant a été de 94 %, 88 % et 81 % respectivement à 1 an, 3 ans et 5 ans.

TRACLEER, VOLIBRIS, ADCIRCA et REVATIO ont également l'AMM dans l'HTAP de classe II.

En pratique, les spécialités recommandées chez l'adulte sont utilisées chez l'enfant, mais sans schéma posologique validé par une AMM chez les enfants et adolescents, excepté pour la spécialité TRACLEER, qui est le seul médicament ayant une AMM dans l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale.

- La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle n'est envisagée en général que chez des patients non améliorés au bout de 3 mois de traitement médical.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

L'utilisation de préparations extemporanées adaptées au poids de l'enfant à partir de comprimés de sildénafil fait déjà partie de la pratique clinique.

Grâce à sa formulation, il est attendu pour REVATIO 10 mg/mL en poudre pour suspension buvable une meilleure adaptation posologique au poids chez le jeune enfant.

Données cliniques

Le sildénafil a été évalué pendant 16 semaines dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo chez 234 patients âgés de 1 à 17 ans ayant une HTAP (dont 15 % en classe III), idiopathique ou secondaire à une cardiopathie congénitale (67 % dans le groupe sildénafil et 65 % dans le groupe placebo).

- Le critère principal de jugement, évalué chez 106 patients jugés aptes à l'épreuve d'effort cardio-respiratoire, était la variation du pic de consommation d'oxygène (VO_2 max en %, normalisée au poids corporel) entre la valeur initiale et celle à la 16^e semaine. Le sildénafil toutes doses confondues n'a pas été différent du placebo sur ce critère.
Au cours du suivi en ouvert, le taux de survie à 3 ans observé sous sildénafil (de l'ordre de 95 %) a été plus élevé que celui observé avec d'autres médicaments, notamment avec l'époprosténol.
- Les principaux événements indésirables rapportés ont été : céphalées, vomissements, fièvre, infections des voies respiratoires supérieures et diarrhée.
Les doses élevées de sildénafil ont été associées à plus de décès que les doses faibles (13 % *versus* 5 %).

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- En tenant compte :
 - du fait qu'il s'agit d'une affection très grave,
 - des alternatives thérapeutiques très limitées,
 - de la formulation galénique adaptée à l'enfant,
 - d'un effet sur la survie globale,
 - mais d'un niveau de preuve très faible,le service médical rendu* par REVATIO comprimé pelliculé et poudre pour suspension buvable est modéré.
- Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR)
 - pour REVATIO 20 mg, comprimé, dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans.
 - pour REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable, qui est cependant un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans et chez les patients ne pouvant pas avaler les comprimés.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

