

Réponses du demandeur aux questions posées dans le rapport 60 par la Commission de Remboursement des Médicaments.

1. Quels sont les résultats des études en fonction de la classe fonctionnelle NYHA à laquelle le patient appartient lors de son inclusion dans l'étude ?

Les études STRIDE suggèrent que les patients appartenant à la classe fonctionnelle NYHA II qui y ont été inclus voient une efficacité similaire à ceux des classes fonctionnelles NYHA III-IV, tant sur l'épreuve des 6 minutes (6MWD) que pour les paramètres hémodynamiques. Vous trouverez ci-après deux tableaux qui fournissent les informations d'inclusion et de résultat comme demandé (ces données n'ont pas encore fait l'objet d'une publication sous cette forme).

Table 1 : Baseline Characteristics (ITT Population: STRIDE-1, STRIDE-2, & STRIDE-4)

Table 2 : Mean Change From Baseline to Endpoint in 6MWD by WHO/NYHA Functional Class (ITT Population in STRIDE-1, STRIDE-2, and STRIDE-4, Comparing Sitaxentan 100 mg to Placebo)

Dans le contexte de cette réponse, nous nous permettons de rappeler à la Commission que notre demande, alignée sur notre AMM, concerne bien le « *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer la capacité à l'exercice chez les patients en classe fonctionnelle III (classification OMS).* ». Notre proposition de chapitre IV confirme ce positionnement qui sera, bien évidemment, systématiquement validé par la revue du dossier individuel de demande de remboursement par le Collège des Médecins pour des Médicaments Orphelins qui sera nommé pour Thelin®.

2. Quelles sont les hypothèses utilisées pour déterminer les parts de marché à 1-3 ans dans l'impact budgétaire réalisé par le demandeur ?

Comme Thelin® n'est commercialisé que depuis quelques mois, il est difficile de baser nos hypothèses sur des faits documentés. Cependant, au vu des qualités de sitaxentan, nous pensons pouvoir être, à 3 ans, le médicament de choix et donc représenter 60% de parts de marché, avec une croissance régulière pour nous y mener.

3. Quelles sont les données dont le demandeur dispose concernant l'utilisation concomitante du Thelin avec le Revatio, le Flolan et le Remodulin?

- Revatio (sildenafil)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Thelin® avec sildenafil n'ont pas fait l'objet d'études cliniques destinées à les mesurer. Cependant, l'utilisation concomitante n'a pas été interdite dans l'étude STRIDE-3, après l'obtention de l'AMM par sildenafil pour cette indication. Lors de l'étude, 145 patients ont reçu une thérapie associée. Coyne (Coyne, 2005) a confirmé que, devant l'absence d'interactions pharmacocinétiques significatives, aucune information nouvelle de sécurité d'emploi n'a été identifiée à cette occasion. Le RCP (en annexe) vient d'être modifié pour refléter cet état de choses.

- Flolan (époprosténol) et Remodulin (tréprosténol)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Thelin® avec époprosténol ou tréprosténol n'ont pas fait l'objet d'études cliniques destinées à les mesurer. Cependant, l'utilisation concomitante n'a pas été interdite dans l'étude STRIDE-3, après l'obtention de l'AMM par époprosténol et tréprosténol pour cette indication. Lors de l'étude, 93 patients ont reçu une thérapie associée. Aucune information nouvelle de sécurité d'emploi n'a été identifiée à cette occasion.

4. Quelles sont les données dont le demandeur dispose concernant l'utilisation du Thelin chez les enfants ? Des études chez les enfants sont-elles en cours ou sont-elles prévues ?

L'efficacité et la sécurité d'emploi de sitaxentan n'a pas été établie chez les enfants. Quarante patients pédiatriques au total ont reçu du sitaxentan, lors des études de phase II (Barst, 2002) et III (Barst, 2007) et une étude en pédiatrie est planifiée.

5. Le demandeur peut-il commenter les résultats concernant l'efficacité (la distance de marche parcourue en 6 minutes) de l'étude FPH04 ? Comment explique-t-il l'effet observé dans le groupe placebo et dans le groupe sitaxentan 50 mg ? Quelles conclusions tire-t-il de cette étude ?

- Efficacité (6MWD)

Les résultats à la semaine 18 ont montré une supériorité de sitaxentan 100 mg par rapport au placebo (58 versus 34 mètres) sans toutefois que cette supériorité soit statistiquement significative ($p = 0.2078$). Les résultats inhabituels et atypiques du placebo (voir les autres études, où le groupe placebo se détériore après 12 à 16 semaines), sans que nous puissions lui assigner une cause particulière autre que le hasard, sont même supérieurs à ceux de sitaxentan 50 mg. L'étude n'a pas été dessinée, ni n'a la puissance nécessaire, pour tenir compte d'un effet placebo aussi important.

Des analyses post hoc effectuées pour comparer les doses de sitaxentan sur le 6MWD ont montré une amélioration de 58 versus 22 mètres pour le 100 mg comparé au 50 mg ($p = 0.014$). Elles ont également montré que le 50 mg n'a d'efficacité sur aucun objectif secondaire par rapport au placebo.

- Conclusions

- i. Les résultats à la semaine 18 ont montré une supériorité de sitaxentan 100 mg par rapport au placebo sans toutefois que cette supériorité ne soit statistiquement significative. Contrairement aux autres études, le groupe placebo a connu des améliorations cliniques inhabituelles et atypiques, sans doute dues au hasard.
- ii. Sitaxentan 50 mg est une dose inefficace.
- iii. Les deux dosages ont été bien tolérés, la dose de 100 mg ayant montré moins d'effets secondaires et de perturbations de résultats de biologie clinique que celle de 50 mg.

Nous avons noté votre choix de ne pas considérer l'analyse conjointe des études, qui ne font que confirmer le résultat des autres études. Vous en trouverez une série d'éléments dans la publication de Barst (Barst, 2007) citée par ailleurs dans une de nos réponses.

Enfin, nous avons souhaité refaire le point sur les interactions médicamenteuses, en particulier en comparaison au bosentan. Nous avons préparé le tableau suivant, à partir des RCP. Signalons qu'un plus grand nombre de médicaments largement utilisés interagissent avec le bosentan, en particulier les statines (réduit les concentrations de simvastatine) et les inhibiteurs des CYP3A4 et 2C9. Pour les deux spécialités, les interactions avec la warfarine imposent le suivi de l'INR.

	Thelin®	bosentan
Contre-indiqué	Ciclosporine A	Ciclosporine A
Pas recommandé		Glibenclamide, fluconazole, rifampicine et inhibiteurs de CYP3A4 & CYP2C9
Interaction significative à modérée	Contraceptifs hormonaux (l'activité anti-ovulatoire n'est pas affectée), warfarine (de même sur acenocoumarol, fenprocoumone, flindione).	Contraceptifs hormonaux, warfarine, simvastatine, ketoconazole, rifampicine, sildenafil.
Potentiel d'interaction possible ou vraisemblable mais non étudié	Substrats de CYP2C8	Tacrolimus, sirolimus, itraconazole, ritonavir.
Pas d'interaction cliniquement significative	Omeprazole, nelfinavir, ketoconazole, nifedipine (faible dose), sildenafil, digoxine, fluconazole.	Digoxine et époprosténol.
Avec précaution et suivi	Statines, tuberculostatiques, inhibiteurs des protéases.	

Nous vous joignons également, pour information, deux abstracts (Benza, 2006, Girgis, 2006) qui ont trait à la sécurité d'emploi dans le cadre de l'étude STRIDE-2X.

Enfin, si l'on considère les interruptions de traitement lors des études cliniques, le risque d'interruption à un an pour effet secondaire a été de 42% pour bosentan versus 10% pour Thelin® (RRR 80%, hazard ratio 0.20 [95% CI 0.06-0.65]).

Sans du tout minimiser les informations de précaution des RCP pour les deux spécialités, le risque de développer au moins une élévation AST et/ou ALT >3 x ULN à un an avec Thelin® était de 3% contre 18% avec bosentan (RRR 88%, hazard ratio 0.12 [95% CI 0.01-1.07]) et celui d'arrêter le traitement pour cette raison de 0% pour Thelin® contre 14% avec bosentan. Barst (Barst, 2007) y ajoute d'autres considérations, notamment: "*Of the 12 patients discontinuing bosentan because of acute hepatotoxicity (of whom 50% had been rechallenged with recurrent increased hepatic transaminases), only one re-developed elevated hepatic transaminases at 13 weeks of sitaxentan therapy (with follow-up out to 1 year)*".

Références :

1. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. **Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study.** *Chest* 2002; 121:1860-1868.
2. Barst RJ. **Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension.** *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8: 95-109.
3. Benza R, Frost A, Girgis R, et al. **Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) with sitaxsentan and bosentan.** Abstract presented at ATS 2006, San Diego, California.).
4. Coyne TC, Graces PC, Kramer W. **No clinical interaction between sitaxsentan and sildenafil.** *Eur Respir J.* 2005; 26 [Suppl]: 563S.
5. Girgis RE, Keogh AM, Benza RL, et al. Incidence of abnormal liver function tests in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated for one year with sitaxsentan or bosentan. Abstract presented at ISHLT 2006, Madrid, Spain.
6. RCP mis à jour.