



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 janvier 2008

TRACLEER 62,5 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 563 621-1)

TRACLEER 125 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 563 622-8)

Laboratoires ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

bosentan

Liste I

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 15 mai 2002

Extension d'indication : 13 juin 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « **TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs** »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 NYHA 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.

Indications déjà évaluées par la Commission (cf avis du 5 février 2003)

- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

Indication déjà évaluée par la Commission (cf avis du 18 juillet 2007)

TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.»

1.3. Posologie dans la nouvelle indication

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

Le traitement par TRACLEER sera débuté 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 d'un repas ou non.

L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 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.

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.

Enfants

Aucune donnée de sécurité d'emploi et d'efficacité n'est disponible chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Sujets de faible poids corporel

Peu de données concernant les patients pesant moins de 40 kg sont disponibles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

C :	Système cardiovasculaire
C02 :	Anti-hypertenseurs
C02K :	Autres anti-hypertenseurs
C02KX :	Autres anti-hypertenseurs
C02KX 01 :	Bosentan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Le bosentan (TRACLEER) est le seul antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline à être actuellement indiqué dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucune autre spécialité n'est indiquée pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

En pratique, sont utilisés :

- les inhibiteurs calciques, en particulier les spécialités à base de nifédipine, indiquée notamment dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- les antagonistes de l'angiotensine II
- l'iloprost en perfusions (ILOMEDINE, prostaglandine), indiqué dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution
- la prazosine (MINIPRESS), indiquée dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud (primitifs ou secondaires).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du bosentan (TRACLEER) dans l'indication « réduction du nombre d'ulcères digitaux » repose sur 2 études pivots comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, RAPIDS-1¹ et RAPIDS-2², d'une durée de 16 à 24 semaines, ayant inclus un total de 312 patients ayant des ulcères digitaux secondaires à une sclérodémie systémique.

3.1. Données d'efficacité

3.1.1.étude RAPIDS-1

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du bosentan comparées à celles d'un placebo pour prévenir la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques chez des patients sclérodermiques.

Cette étude a fait l'objet d'un suivi ouvert pendant une période de 12 semaines. Les résultats de cette phase d'extension ne seront pas décrits.

¹ Korn JH et al. Arthritis and rheumatism 2004 – Korn JH et al. Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan. NEJM 2002; 346 : 896-903

² Seibold JR et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2006;65(suppl II):90 Abstract présenté à l'EULAR 2006.

Méthodologie :

Etude de phase III, comparative versus placebo, randomisée 2:1, en double aveugle ayant inclus 122 patients (79 dans le groupe bosentan, 43 dans le groupe placebo).

Critères d'inclusion : (population ITT)

- Hommes ou femmes (non enceintes) de plus de 18 ans, de poids corporel > 40 Kg
- Patients atteints de phénomènes de Raynaud et de sclérodémie systémique diffuse ou limitée définie selon la classification de LeRoy (cf annexe 1)
- Patients ayant des ulcères digitaux actifs ou ayant présenté dans les douze mois précédents des antécédents documentés d'ulcères digitaux ischémiques (cicatrices dues à des ulcères digitaux, antécédents de gangrène/amputation en rapport avec des ulcères digitaux).

Schéma d'administration / durée de traitement :

La posologie du bosentan a été de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines puis de 125 mg 2 fois par jour pendant 12 semaines.

La durée totale de traitement a été de 16 semaines.

Critère principal de jugement : nombre de nouveaux ulcères digitaux ischémiques survenus pendant la période de traitement³

Critères secondaires de jugement :

- pourcentage de patients ayant de nouveaux ulcères digitaux
- délai de survenue des nouveaux ulcères digitaux
- délai de cicatrisation complète ou partielle des ulcères digitaux initialement présents⁴
- évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire SHAQ complété de l'EVA (cf annexe 2)

Résultats

Principales caractéristiques des patients inclus

	Placebo (n=43)	Bosentan (n=79)
Nombre de femmes* n (%)	37 (86)	59 (74,7)
Age moyen (ans)	48,0	53,9
Nombre total moyen d'ulcères digitaux par patient	2,2 ± 2,9	1,9 ± 2,1
Nombre de patients avec au moins un ulcère digital n (%)	24 (55,8)	53 (67,1)
Nombre de patients ayant un syndrome de Raynaud n (%)	21 (48,8)	38 (48,1)
Délai moyen depuis le diagnostic des ulcères digitaux jusqu'à la randomisation (ans)	5,4	8,2
sclérodémie limitée n (%)	23 (53,5)	53 (67,1)
sclérodémie diffuse n (%)	20 (46,5)	26 (32,9)
Traitements antérieurs et actuels n (%)		
- Inhibiteurs calciques	48,8%	36,7%
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	25%	25%
- analgésiques/ antipyrétiques ou opioïdes	41,9%	29,2%

* Le ratio hommes/femmes de la sclérodémie est de 1:5

³ l'ulcère digital était défini comme une surface cutanée douloureuse d'au moins 1 mm de large avec perte de l'intégrité de l'épithélium de surface. Seuls étaient pris en compte les ulcères digitaux situés en aval des articulations interphalangiennes proximales.

⁴ la cicatrisation de l'ulcère était considérée comme complète si l'on pouvait observer une réépithélialisation complète de tous les ulcères

Résultats sur le critère principal de jugement (Analyse en ITT)

	Placebo n=43	Bosentan n=78	Tests statistiques	p
Nombre moyen de nouveaux ulcères par patient dans la population ITT 1*	2,7 ± 3,5	1,4 ± 1,9	Mann-Whitney Régression de Poisson Test de permutation	NS 0,0083 0,0042
Nombre moyen de nouveaux ulcères par patient dans la population ITT 2**	2,7 ± 3,4	1,4 ± 1,9	Mann-Whitney Régression de Poisson Test de permutation	NS 0,0094 0,0047
Nombre moyen de nouveaux ulcères par patient dans la population ITT 3***	2,3 ± 2,9	1,4 ± 1,9	Mann-Whitney Régression de Poisson Test de permutation	NS NS 0,0176

Afin de vérifier la robustesse des résultats, plusieurs tests statistiques ont été réalisés dont le test de Poisson, méthode d'ajustement prenant en compte la dispersion des valeurs. Les autorités d'enregistrement ont considéré que le test de permutation serait le test le plus approprié.

* remplacement des données manquantes par la valeur la plus péjorative

** remplacement des données manquantes par la valeur moyenne observée au cours du suivi

*** remplacement des données manquantes par la dernière observation disponible (LOCF)

Le nombre de nouveaux ulcères digitaux par patient durant les 16 semaines de traitement a été de 1,4 dans le groupe bosentan versus 2,7 dans le groupe placebo (p=0,004).

Une analyse en sous groupe prévue au protocole chez les patients ayant des ulcères digitaux actifs à l'inclusion, (52 dans le groupe bosentan, 24 dans le groupe placebo), considérés comme à plus haut risque de développer de nouveaux ulcères, a été réalisée.

Le nombre de nouveaux ulcères digitaux par patient a été de 1,8 ± 2,2 dans le groupe bosentan contre 3,6 ± 3,3 dans le groupe placebo (p=0,034, p=0,0075 après application du test de régression de Poisson). Cette différence n'est significative qu'après remplacement des données manquantes par la valeur observée au cours du suivi.

Résultats sur les critères secondaires :

- Pourcentage de patients ayant de nouveaux ulcères digitaux :

La proportion de patients ayant eu au moins un nouvel ulcère digital durant la période de traitement a été similaire dans les deux groupes de traitement (57,7% sous bosentan versus 60,5% sous placebo).

- Délai de survenue des nouveaux ulcères digitaux / Délai de cicatrisation

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

- Qualité de vie

Aucune différence significative entre les deux groupes de traitement n'a été observée sur le score moyen de l'index de handicap du SHAQ.

L'évaluation spécifique de l'amélioration fonctionnelle de la main, grâce à un critère composite du SHAQ, a montré une différence significative en faveur du groupe bosentan (p=0,004).

L'évaluation de la douleur selon l'échelle EVA n'a pas montré de différence statistiquement significative et cliniquement pertinente entre les deux groupes de traitement.

Commentaires et conclusion

Dans cette étude, il a été observé une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe bosentan sur la survenue, pendant la période de traitement, de nouveaux ulcères digitaux chez des patients atteints de sclérodermie systémique. Cependant, la quantité d'effet est minime.

La proportion de patients ayant eu au moins un nouvel ulcère digital durant la période de traitement n'a pas différé entre le groupe bosentan et le groupe placebo.

Plusieurs remarques peuvent être formulées quant à la méthodologie de l'étude. En effet, la population incluse dans l'étude semble être moins sévèrement atteinte que la population vue en pratique. Environ seulement 50% des patients à l'inclusion avaient un syndrome de Raynaud, or dans la pratique, 90% des patients avec une sclérodémie systémique ont un syndrome de Raynaud.

Un faible pourcentage de patients inclus dans l'étude (environ 50%) étaient traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des inhibiteurs calciques ce qui ne correspond pas à la prise en charge habituelle. Ceci limite donc la pertinence des résultats, la population incluse étant peu représentative de celle vue en pratique.

De plus, les patients n'étaient pas comparables à l'inclusion (type de sclérodémie, traitements concomitants..).

Dans le cadre d'un essai en prévention, le choix comme critère de jugement principal « absence de nouveaux ulcères » ou « pourcentage de patients sans ulcères » aurait été plus pertinent pour mieux évaluer le bénéfice apporté aux patients.

3.1.2.étude RAPIDS-2

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du bosentan (TRACLEER) comparées à celles d'un placebo sur la cicatrisation et la prévention des ulcères digitaux ischémiques chez des patients sclérodermiques.

Cette étude a fait l'objet d'un suivi ouvert pendant une période de 8 semaines. Les résultats de cette phase d'extension ne seront pas décrits.

Méthodologie :

Etude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle ayant inclus 188 patients (98 dans le groupe bosentan, 90 dans le groupe placebo).

Critères d'inclusion :

- Hommes ou femmes (non enceintes) de plus de 18 ans, de poids corporel > 40 Kg
- Patients atteints de sclérodémie systémique diffuse ou limitée
- Patients présentant au moins un ulcère digital actif, qualifié d'ulcère cardinal⁵, datant de moins de 3 mois et de plus de 1 semaine par rapport à la date de randomisation.

Note : contrairement à RAPIDS-1 (où les patients inclus devaient présenter des antécédents d'ulcère digital dans les 12 mois précédents sans nécessairement avoir d'ulcères digitaux actifs lors de l'inclusion), les patients devaient également présenter au moins un ulcère digital actif lors de leur inclusion dans l'étude.

Schéma d'administration / durée de traitement :

La posologie du bosentan a été de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines puis de 125 mg 2 fois par jour.

La durée de traitement a été de 24 semaines pour l'évaluation des critères de jugement principaux. Afin d'évaluer le maintien de la cicatrisation, le traitement a été poursuivi pendant 12 semaines supplémentaires.

La durée totale de traitement a donc été de 24 à 36 semaines.

Critères principaux de jugement :

- nombre total de nouveaux ulcères digitaux par patient apparus au cours des 24 semaines de traitement
- délai de cicatrisation complète de l'ulcère cardinal pour les patients dont la cicatrisation s'est maintenue pendant au moins 12 semaines

⁵ Etait qualifié d'ulcère digital cardinal un ulcère digital de plus de 2 mm de diamètre, dé-épithélialisé avec une base nette, d'origine vasculaire, possiblement déclenché par un traumatisme, douloureux, sans ostéite ou calcinose associée, situé au-delà de l'articulation interphalangienne proximale et à distance des plis des articulations interphalangiennes.

Critères secondaires de jugement :

- Pourcentage de patients sans nouvel ulcère digital
- Pourcentage de patients n'ayant développé aucun nouvel ulcère digital après les 4 premières semaines de traitement
- Pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète de tous les ulcères digitaux (présents à l'état initial ou nouveaux)
- Délai de cicatrisation complète des ulcères digitaux présents à l'état initial
- évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire SHAQ complété de l'EVA

Résultats (analyse en ITT)

Principales caractéristiques des patients inclus

	Placebo (n=90)	Bosentan (n=98)
Nombre de femmes n (%)	72 (80)	76 (77,6)
Age moyen (ans)	50,7 ± 12,0	48,4 ± 12,9
Nombre total moyen d'ulcères digitaux par patient	3,6 ± 3,3	3,7 ± 4,4
Nombre de patients ayant un syndrome de Raynaud n (%)	90 (100)	98 (100)
Délai moyen depuis le diagnostic des ulcères digitaux jusqu'à la randomisation (ans)	6,4	7,4
sclérodémie limitée n (%)	52 (57,8)	59 (60,2)
sclérodémie diffuse n (%)	38 (42,2)	39 (39,8)
Traitements antérieurs et actuels n (%)		
- Inhibiteurs calciques	55,6%	52,0%
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	23,3%	25,5%
- analgésiques/ antipyrétiques ou opioïdes	65,6%	46,9%
Pourcentage de patients fumeurs n (%)	19 (21,6)	12 (12,8)

Résultats sur les critères de jugement principaux :

Le nombre de nouveaux ulcères digitaux par patient durant les 24 semaines de traitement a été de $1,9 \pm 2,2$ dans le groupe bosentan (n=95) versus $2,7 \pm 3,3$ dans le groupe placebo (n=89, $p=0,035$)⁶.

Aucun effet sur la cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé dans le groupe bosentan comparé au groupe placebo.

Résultats sur les critères secondaires :

- Pourcentage de patients sans nouvel ulcère digital

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

- Pourcentage de patients n'ayant développé aucun nouvel ulcère digital après les 4 premières semaines de traitement

La proportion de patients n'ayant développé aucun nouvel ulcère digital entre la 4^{ème} et la 24^{ème} semaines n'a pas différé entre les deux groupes.

- Délai de cicatrisation complète des ulcères digitaux présents à l'état initial

Une cicatrisation complète de tous les ulcères digitaux (présents à l'état initial ou nouveaux) a été observée chez 39,3% des patients du groupe placebo et 36,8% des patients du groupe bosentan, sans différence significative entre les deux groupes.

A la 24^{ème} semaine, le délai médian de cicatrisation complète des ulcères digitaux déjà présents à l'état initial n'était pas significativement différent entre les deux groupes de

⁶ résultat observé avec le test de permutation et remplacement des données manquantes par la valeur observée au cours du suivi.

traitement.

➤ Qualité de vie

A 24 semaines de traitement, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur la diminution de la douleur.

L'évaluation de la fonctionnalité de la main mesurée par le score composite du SHAQ n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Commentaires et conclusion

Dans cette étude, il a été observé une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe bosentan sur la survenue de nouveaux ulcères digitaux chez des patients atteints de sclérodémie systémique. Cependant, la quantité d'effet est minime.

Aucune différence sur la cicatrisation des ulcères digitaux ischémiques n'a été observée entre le groupe bosentan et le groupe placebo.

Plusieurs remarques peuvent être formulées sur la méthodologie de l'étude.

La présence de patients fumeurs dans l'étude montre que la prise en charge standard de la sclérodémie systémique n'a pas été mise en œuvre car l'arrêt du tabac est une des premières mesures prophylactiques. Ceci limite donc la pertinence des résultats car la population incluse est peu représentative de celle vue en pratique.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans cette étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

On ne dispose pas de données sur les autres traitements habituellement utilisés dans la prise en charge d'ulcères digitaux tels que les traitements locaux, les anti-infectieux.

3.2. Données de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- céphalées : 17,7% des patients du groupe bosentan dans l'étude RAPIDS-1, 16,5% des patients du groupe bosentan dans l'étude RAPIDS-2 contre 16,3% des patients du groupe placebo dans les deux études

- ALAT/ASAT > 3 fois la limite supérieure de la normale : 14,1% des patients du groupe bosentan uniquement, dans les deux études

- oedèmes périphériques : dans l'étude RAPIDS-2, 18,8% des patients du groupe bosentan contre 4,4% des patients du groupe placebo.

Des arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été observés chez 12,7% des patients du groupe bosentan contre 9,3% des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables observés sont identiques à ceux déjà observés dans les autres essais réalisés avec le bosentan et connus.

3.3. Conclusion

Le développement clinique du bosentan (TRACLEER) dans l'indication « réduction du nombre d'ulcères digitaux » repose sur 2 études pivots comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, RAPIDS-1 et RAPIDS-2, d'une durée de 16 à 24 semaines, ayant inclus un total de 312 patients (122 patients dans RAPIDS-1, 190 patients dans RAPIDS-2) ayant des ulcères digitaux (soit des ulcères digitaux évolutifs, soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année précédente) secondaires à une sclérodémie systémique.

Le critère principal des deux essais était le nombre de nouveaux ulcères digitaux survenus entre l'état initial et la fin de l'essai. Dans l'étude RAPIDS-1, les patients du groupe bosentan ont développé en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital versus 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe placebo ($p=0,004$), dans l'étude RAPIDS-2, les patients du groupe bosentan ont développé en moyenne 1,9 nouvel ulcère digital versus 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe placebo ($p=0,035$). Le traitement par bosentan a permis de réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux pendant la durée du traitement comparé au groupe sous

placebo mais les différences observées entre les groupes bosentan et placebo sont minimes.

L'étude RAPIDS-2 avait comme autre objectif principal l'évaluation de la cicatrisation des ulcères digitaux. Aucun effet du bosentan sur le délai de cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé comparé au placebo.

L'évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire SHAQ n'a montré de bénéfice en faveur du bosentan comparé au placebo que dans une seule étude. L'absence d'effet sur la douleur limite l'appréciation du bénéfice pour le patient.

Il faut souligner que la transposabilité des résultats observés n'est pas assurée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les ulcères digitaux ischémiques constituent une complication fréquente de la sclérodermie systémique (50% des patients sclérodermiques sont atteints d'ulcères digitaux). Ils sont responsables d'un handicap fonctionnel majeur et de douleurs invalidantes. Ils se compliquent fréquemment d'épisodes infectieux, mais également d'ischémie et de gangrène pouvant conduire à une amputation. La cicatrisation de ces ulcères est longue et incertaine et le risque de rechutes élevé.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

La sclérodermie compliquée d'ulcères digitaux ischémiques évolutifs est une situation clinique grave, source d'un handicap important, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la sclérodermie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares : GTNDO*). Toutefois, le traitement des ulcères digitaux ischémiques n'est pas identifié en tant que tel.

La morbidité n'ayant pas été évaluée dans les essais et l'efficacité ayant été modeste sur la qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact sur ces deux critères.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où le profil des patients traités en pratique réelle pourrait différer de celui des patients inclus (qui semblent moins sévèrement atteints dans une des deux études).

A ce jour, il n'est donc pas possible d'affirmer que les spécialités TRACLEER seront en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités TRACLEER dans cette indication.

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement des ulcères digitaux chez des patients atteints de sclérodémie systémique est de prévenir les complications, la survenue de nouveaux ulcères et de favoriser la cicatrisation.

Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs de risque, la rééducation, le traitement chirurgical, ainsi que sur les traitements vasodilatateurs.

Les mesures curatives comprennent essentiellement les traitements locaux, les antalgiques, la prévention et le traitement des surinfections ainsi que les traitements vasodilatateurs.

Parmi les mesures prophylactiques d'éviction, il est fondamental de diminuer l'exposition au froid, de limiter l'utilisation des médicaments vasoconstricteurs, d'obtenir un sevrage tabagique, d'éviter les traumatismes (notamment par le port de pansements).

L'objectif de la rééducation est de lutter contre la douleur, l'ischémie cutanée, l'œdème interstitiel, d'assouplir les téguments. Les principales techniques mises en œuvre sont l'adaptation posturale, le drainage lymphatique manuel, la contention digitale non compressive, le massage tissulaire et la physiothérapie. Des orthèses sont proposées pour corriger les déformations. (Note : aucune étude n'a évalué objectivement l'utilisation de ces techniques dans les ulcères digitaux).

Les indications chirurgicales restent rares. Les principales indications concernent :

- ✓ la chirurgie des articulations afin de lutter contre un enraidissement excessif et de récupérer ainsi une position fonctionnelle,
- ✓ l'excision des calcinose
- ✓ la sympathectomie et l'amputation digitale, dont les indications sont limitées aux échecs de tous les traitements médicamenteux, aux cas désespérés évoluant vers l'auto-amputation.

En pratique, sont utilisés des médicaments non approuvés et de niveau de preuve faible. Les inhibiteurs calciques (plus particulièrement la nifédipine) et l'iloprost en perfusions sont ainsi prescrits chez les patients sclérodermiques pour réduire le risque de survenue des ulcères digitaux.

Le rôle préventif de ces médicaments sur les ulcères digitaux n'a jamais été évalué, le niveau de preuve sur la cicatrisation des ulcères digitaux est faible.

Pourtant, il est recommandé de ne pas arrêter un traitement par inhibiteur calcique, sous prétexte d'inefficacité, en cas d'apparition d'ulcères digitaux sous traitement, mais au contraire de les intensifier (consensus d'experts). Des effets indésirables à type d'œdèmes des membres inférieurs et d'hypotension orthostatique peuvent en limiter l'utilisation.

L'iloprost est utilisé en traitement préventif, en plus des inhibiteurs calciques et des autres mesures préventives chez certains malades, à haut risque de survenue d'ulcères digitaux (consensus d'experts).

Les données concernant d'autres molécules telles que sildénafil, époprosténol, tréprosténil sont limitées.

Le bosentan (TRACLEER) représente une nouvelle option thérapeutique pour réduire le nombre d'ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique. Il s'agit du seul produit bénéficiant d'une AMM dans cette indication et administré par voie orale.

4.4. Population cible

La population de TRACLEER est représentée par les patients atteints de sclérodémie systémique ayant des ulcères digitaux évolutifs et susceptibles de développer de nouveaux ulcères digitaux.

Les données disponibles ne permettent d'estimer la population cible qu'avec un degré d'incertitude important. En effet, la prévalence des syndromes de Raynaud qui se compliquent d'ulcères digitaux ischémiques est inconnue. On sait que la majorité des cas surviennent au cours de l'évolution de certaines sclérodémies systémiques.

La population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- en France, en 2007, 7 500 patients étaient atteints de sclérodémie systémique⁷
- 50 à 60% des patients atteints de sclérodémie systémique ont présenté ou présenteront des ulcères digitaux ischémiques au cours de l'évolution de leur maladie⁸, soit 3 750 à 4 500 patients
- 10 à 25% de ces patients sont susceptibles d'avoir de nouveaux ulcères digitaux à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie.⁸

Sur ces bases, la population cible de TRACLEER serait comprise entre 375 et 1 125 patients au maximum.

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 l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

⁷ Le Guern V. et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic country. *Rheumatology* 2004; 43 : 1129 – 1137. Enquête INSEE du 1er janvier 2007

⁸ données issues de l'EPAR de TRACLEER

Annexe 1 :

LeRoy EC et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15 : 202-5

Les formes diffuses ou limitées de la sclérodémie systémique sont définies de la façon suivante :

- sclérodémie systémique diffuse : sclérodémie cutanée située en amont des coudes ou des genoux, incluant le thorax ou l'abdomen. Dans les deux études, les individus qui avaient présenté un épaississement de la peau en amont des poignets dans les 6 mois suivant les premières manifestations hors-Raynaud, ainsi que des crissements tendineux dans au moins deux localisations étaient également considérés comme atteints de sclérodémie systémique diffuse

- sclérodémie systémique limitée caractérisée par une sclérodémie de la peau limitée à des zones situées en aval des genoux ou des coudes

Annexe 2 :

Echelle d'évaluation SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire)

Georges C et al. Validation of french version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). Clin Rheumatol 2005; 24 : 3-10

Le handicap fonctionnel et la douleur liés aux ulcères digitaux peuvent être évalués chez le patient sclérodermique grâce au SHAQ complété de l'échelle visuelle analogique (EVA).

Le SHAQ est une échelle d'auto-évaluation permettant de mesurer l'évolution au cours du temps du handicap fonctionnel au niveau des extrémités supérieures et inférieures.

Dans ce questionnaire, le patient évalue son aptitude à réaliser des activités de la vie quotidienne mesurée par « l'index de handicap ». Ce dernier est constitué de 8 items (s'habiller et se préparer, se lever, manger, marcher, faire sa toilette, attraper, autres activités).

Chaque item comporte 2 à 3 questions et chaque question est cotée de 0 (absence de handicap) à 3 (handicap majeur).

L'évaluation spécifique de la fonctionnalité de la main est effectuée à l'aide d'un critère composite du SHAQ regroupant les questions relatives à l'habillement, l'hygiène et la préhension.

L'échelle visuelle analogique qui complète le SHAQ évalue quant à elle d'une part la douleur liée à la sclérodémie, et d'autre part l'impact spécifique du syndrome de Raynaud, des ulcères digitaux, de l'atteinte digestive, de l'atteinte pulmonaire et de la sclérodémie en général sur l'activité du patient. L'échelle visuelle analogique est quant à elle cotée de 0 à 10 (sévérité maximale).