



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 juillet 2010

**ADCIRCA 20 mg, comprimés pelliculés**

**B/28 (CIP : 347 152-7)**

**B/56 (CIP : 347 153-3)**

**Laboratoires LILLY FRANCE**

tadalafil

Liste I

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

Code ATC : G04BE08

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 30 novembre 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

tadalafil

### 1.2. Indication

« ADCIRCA est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III<sup>1</sup>, selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite ».

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié et contrôlé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire.

La posologie recommandée est de 40 mg (2 x 20 mg) en une prise quotidienne avec ou sans prise de nourriture.

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 20 mg, une fois par jour, est recommandée. Selon l'efficacité et la tolérance individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 40 mg une fois par jour. L'utilisation d'ADCIRCA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique :

L'expérience clinique étant limitée à des doses uniques de 10 mg, chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, classe C) n'ont pas été étudiés et par conséquent l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces cas.

#### Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

ADCIRCA n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.»

---

<sup>1</sup> 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.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2010

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles  
G04 : Médicaments urologiques  
G04B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus  
G04BE : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection  
G04BE08 : tadalafil

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : inhibiteur de la phosphodiesterase

REVATIO 20 mg (sildénafil), comprimé pelliculé, indiqué « dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif ».

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- TRACLEER (bosentan), antagoniste de l'endothéline, administré par voie orale
- THELIN (sitaxentan), antagoniste de l'endothéline, administré par voie orale
- VOLIBRIS (ambrisentan), antagoniste de l'endothéline, administré par voie orale
- FLOLAN (époprosténol sodique), prostacycline, administré par perfusion I.V. continue
- VENTAVIS (iloprost) 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, analogue de la prostacycline
- REMODULIN (tréprostinil sodique), analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée continue.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du tadalafil (ADCIRCA) repose sur une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo (étude LVGY<sup>2</sup>). Cette étude a fait l'objet d'une phase de suivi dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du tadalafil aux doses de 20 et 40 mg en double aveugle pour une durée de 52 semaines puis en ouvert. Les résultats d'efficacité (objectifs secondaires) de ce suivi ne seront pas décrits car :

- seul le dosage de 40 mg est préconisé par l'AMM
- l'analyse des résultats n'était que descriptive.

### 3.1. Résultats d'efficacité de l'étude LVGY

Objectif : évaluer la tolérance du tadalafil et son efficacité sur la capacité à l'exercice chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II et III comparées à celle d'un placebo chez un total de 406 patients

Méthodologie : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée notamment selon l'étiologie de l'HTAP, le périmètre de marche au test de 6 minutes, l'administration concomitante de bosentan.

<sup>2</sup> Galie N. et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009;119:2894-903.

#### Critères d'inclusion :

- âge  $\geq$  12 ans
- HTAP idiopathique, HTAP associée aux connectivites, à l'administration d'anorexigènes ou à une infection au VIH
- HTAP documentée avec PAP (pression artérielle pulmonaire) moyenne  $\geq$  25 mmHg, RVP (résistance vasculaire pulmonaire)  $>$  3 mmHg/L/min, une pression capillaire pulmonaire ou une pression diastolique du ventricule gauche  $<$  15 mmHg
- Distance parcourue lors du test de marche de 6 min  $\geq$  150 m et  $\leq$  450 m
- Classe fonctionnelle OMS I à IV
- dose maximale  $\leq$  125 mg 2 fois par jour pendant au moins les 12 semaines précédant l'inclusion chez les patients déjà traités par bosentan,

#### Principaux critères de non inclusion :

- traitement antérieur par inhibiteur de la phosphodiesterase, par prostaglandines ou tout autre traitement de l'HTAP dans les 4 semaines précédant la randomisation
- insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C)
- insuffisance rénale sévère

#### Schéma d'administration :

Les patients (n=405) ont été randomisés pour recevoir :

- soit un placebo (n=82)
- soit le tadalafil à la posologie de 2,5 mg 1 fois par jour (n=82), ou 10 mg 1 fois par jour (n=80), ou 20 mg 1 fois par jour (n=82) ou 40 mg 1 fois par jour (n=79)

Note : seuls les résultats du groupe de traitement par 40 mg de tadalafil, posologie recommandée par l'AMM, seront présentés. Une hiérarchisation des tests a été effectuée du fait des comparaisons multiples.

#### Critère principal de jugement :

Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 16 semaines de traitement.

Note : il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant l'évaluation de la réponse au traitement dans l'HTAP. Cependant cette dernière repose sur l'évaluation de l'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, de la distance de marche, des paramètres échographiques de la fonction ventriculaire droite et/ou des paramètres hémodynamiques au cathétérisme cardiaque droit.<sup>3</sup>

Le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes reste le critère d'évaluation d'efficacité fonctionnelle de référence pour les traitements destinés à être indiqués dans l'amélioration de la capacité à l'effort.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 80 patients par groupe de traitement pour mettre en évidence une différence de 45 m sur le critère principal entre les groupes de traitement par tadalafil et le placebo avec une puissance de 90% et un risque d'erreur alpha de 1%.

Des résultats sur ce critère de jugement dans des sous-groupes de patients (en fonction du sexe, l'âge, l'étiologie de l'HTAP, la valeur initiale de la distance de marche au test de 6 minutes et notamment de la prise concomitante de bosentan) ont été présentés. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'a été mise en œuvre. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats. Seuls les résultats du sous groupe de patients traités ou non par bosentan (sous groupe pertinent) seront présentés à titre informatif.

---

<sup>3</sup> Mc Laughlin VV et al. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114:1417-31

Principaux critères secondaires de jugement :

L'évaluation de ces critères était hiérarchisée selon l'ordre suivant :

- changement de classe fonctionnelle OMS
- délai d'aggravation clinique<sup>4</sup>
- index de dyspnée de Borg<sup>5</sup>.

D'après le protocole, si aucune différence statistiquement significative n'était observée sur le 1<sup>er</sup> critère évalué « changement de classe fonctionnelle », alors l'analyse des autres critères devait être descriptive.

Autres critères :

- Qualité de vie<sup>6</sup>

Résultats : (population ITT)

La durée de traitement a été de 16 semaines.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Tableau 1 :

	<b>Groupe placebo</b>	<b>Groupe tadalafil</b>
<b>Caractéristiques</b>	<b>(n = 82)</b>	<b>40 mg (n = 79)</b>
<b>Sexe (% femmes)</b>	79,27	74,68
<b>Age moyen (SD)</b>	54,98±15,25	52,56±15,34
<b>Étiologie de l'HTAP, n (%)</b>		
HTAP idiopathique ou familiale	54 (65,85)	46 (58,23)
HTAP-connectivite	16 (19,51)	19 (24,05)
HTAP-anorexigène	2 (2,44)	4 (5,06)
<b>Prise de bosentan, n (%)</b>	45 (54,88)	42 (53,16)
<b>Classe fonctionnelle de l'OMS, n(%)</b>		
II (%)	23 (28,05)	26 (32,91)
III (%)	56 (68,29)	51 (64,56)
<b>Périmètre moyen de marche au test de 6 min, m, (SD)</b>	343,41 (84,19)	352,26 (78,02)
<b>Index moyen de dyspnée de Borg (SD)</b>	4,07 (2,25)	4,06 (2,42)

Les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus étaient similaires. L'HTAP était principalement idiopathique ou associée à une connectivite. Les patients inclus étaient principalement en classe fonctionnelle II ou III. Plus de 50% des patients étaient pré-traités par bosentan.

**Note :** d'après le registre national français des patients atteints d'HTAP<sup>7</sup>, le périmètre de marche chez les patients en classe fonctionnelle II est de 415 ± 86 m et de 319 ± 92 m chez les patients en classe

<sup>4</sup> Délai, depuis la randomisation, de survenue de l'un des événements suivants : décès, transplantation pulmonaire, hospitalisation pour aggravation de l'HTAP, septostomie atriale, introduction d'un autre traitement de l'HTAP, aggravation de la classe fonctionnelle OMS

<sup>5</sup> Evaluation de la dyspnée selon une échelle allant de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale)

<sup>6</sup> Evaluation selon le questionnaire SF-36 (échelle physique fonctionnelle d'auto-évaluation comportant plusieurs items permettant l'évaluation de 8 paramètres indicateurs de santé physique et mentale) et EuroQoL (échelle évaluant notamment la mobilité, l'autogestion, les activités quotidiennes, la douleur, l'anxiété, la dépression)

fonctionnelle III. Dans cette étude, à l'inclusion, la distance de marche parcourue en 6 minutes était de 379 mètres chez l'ensemble des patients de classe fonctionnelle II et de 328 mètres chez les patients de classe III.

Résultats sur le critère principal :

Tableau 2 :

	Groupe placebo (n = 82)	Groupe tadalafil 40 mg (n = 79)
Amélioration moyenne du périmètre de marche par rapport à l'inclusion (m)		
	9,21	41,14
Amélioration moyenne par rapport au placebo (m)		
Méthode de Hodges-Lehman	-	26,00
Test de permutation	-	[9,50 – 44,00]
IC 95%	-	0,0004
p	-	
Méthode ANCOVA	-	32,75
IC 95%	-	[15,23 – 50,26]
p	-	0,0003

**Note :** l'analyse statistique des résultats selon la méthode de Hodges-Lehman, prévue par le protocole a été jugée par l'EMA comme la plus appropriée, les valeurs observées en termes de périmètre de marche ne suivant pas une distribution normale. Les résultats analysés selon la méthode ANCOVA sont surestimés.

Après 16 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée en faveur du groupe de traitement par tadalafil par rapport au groupe placebo sur le critère périmètre de marche au test de 6 minutes.

Cette différence est inférieure au seuil de 35 m considéré comme cliniquement pertinent.

Résultats à titre informatif dans le sous groupe de patients traités ou non par bosentan :

La différence observée par rapport au placebo sur le critère principal a été de :

- + 39 m ( $p < 0,01$ ) dans le sous-groupe de patients traités par tadalafil 40 mg en monothérapie ;

- +17 m ( $p = 0,09$ ) chez ceux traités par tadalafil 40 mg + bosentan.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution notamment du fait que :

- cette analyse est à visée exploratoire,

- la puissance de l'étude n'a pas été calculée a priori pour mettre en évidence une différence statistique entre les sous-groupes,

- les patients qui étaient déjà traités par bosentan à l'inclusion avaient un meilleur état fonctionnel que les patients sans traitement (notamment en termes de distance de marche parcourue en 6 minutes : de 350 m dans le groupe tadalafil en association au bosentan et de 335 m dans le groupe tadalafil seul)

<sup>7</sup> Humbert et al. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 1023 - 1030

### Résultats sur les critères secondaires : tableau 3

Groupe	Critères secondaires				
	Classe fonctionnelle OMS		Délai moyen d'aggravation clinique (jours)*, valeur de p	Index de dyspnée de Borg	
	nombre de patients avec amélioration	nombre de patients avec détérioration		Δ par rapport à inclusion (SD)	Δ ajustée au placebo, p
Placebo N=82	17	13	100,8	0,41 (1,89)	NA
tadalafil 40 mg N=79	18 p : NS	8 p : NS	106,2 p=0,04	-0,70 (1,75)	-1,11 p : NS

\* une aggravation clinique a été observée chez 13 patients du groupe placebo, 4 du groupe tadalafil (p=0,04).

Aucune différence entre le groupe de traitement par tadalafil et le groupe placebo n'a été observée sur le critère « changement de classe fonctionnelle ». Les résultats sur les autres critères sont donc exploratoires, aucune conclusion ne peut être tirée de leurs résultats.

Une différence statistiquement significative a été observée dans 6<sup>8</sup> des 8 domaines du questionnaire SF-36 et sur les scores de qualité de vie de l'échelle EuroQoL.

### 3.2. Donnée de tolérance

Des événements indésirables ont été rapportés chez 94,9% des patients du groupe tadalafil (75/79) et 79,3% des patients du groupe placebo (65/82). Ces événements indésirables étaient possiblement liés au traitement chez 65,8% des patients traités par tadalafil et 34,1% des patients du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes tadalafil comparativement au placebo ont été : céphalées (33 patients versus 12), nausées (9 versus 5), dyspepsies (8 versus 2), myalgies (11 versus 3), rhinopharyngites (10 versus 6), rougeurs au visage (10 versus 2).

Treize patients du groupe placebo et 7 du groupe tadalafil ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables.

Dans la phase d'extension à 52 semaines de l'étude LVGY dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance, 357 patients traités par tadalafil aux doses de 20 ou 40 mg ont été évalués<sup>9</sup>.

Au total, 329 patients (92,2%) ont eu un événement indésirable dont 57 (90,5%) dans le groupe tadalafil 20 mg, 272 (92,5%) dans le groupe tadalafil 40 mg.

Les événements indésirables les plus rapportés dans les groupes de traitement par tadalafil 20 et 40 mg ont été des maux de tête (22,1%), de la diarrhée (12,9%), des lombalgies (11,5%), un œdème périphérique (11,5%), une infection des voies aériennes supérieures (11,5%), des vertiges (11,2%), des palpitations (10,6%), une rhinopharyngite (10,4%), une dyspnée (10,1%).

<sup>8</sup> Ces 6 domaines sont : l'activité physique, les limitations dues à l'activité physique, la douleur, la santé, la vitalité et la fonction sociale.

<sup>9</sup> Ont été inclus dans cette phase d'extension les patients ayant poursuivi l'étude LVGY jusqu'à la 16<sup>ème</sup> semaine de traitement et n'ayant pas eu d'aggravation de leur état clinique (traitement par 20 mg ou 40 mg de tadalafil au cours de la phase d'extension) ou ayant eu une aggravation de leur état clinique et ayant précédemment reçu un placebo ou le tadalafil aux posologies de 2,5, 10 ou 20 mg (traitement par 40 mg dans la phase d'extension)

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance du tadalafil (ADCIRCA) chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III ont été évaluées dans l'étude LVGY de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 406 patients atteints d'HTAP (82 dans le groupe placebo, 79 dans le groupe tadalafil 40 mg, posologie recommandée par l'AMM).

Après 16 semaines de traitement, la différence observée, 26,0 m [9,5 ; 44,0] par rapport au placebo, sur le critère « périmètre de marche au test de 6 minutes » a été statistiquement significative. Cependant, cette différence est modeste et inférieure au seuil de 35 m considéré comme cliniquement pertinent.

Un des objectifs thérapeutiques de la prise en charge de l'HTAP est la prévention de la détérioration clinique. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats obtenus de l'analyse du critère secondaire « délai d'aggravation clinique » du fait de son caractère exploratoire, prévu au protocole. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tadalafil et placebo n'a été observée sur les autres critères secondaires : changement de la classe fonctionnelle OMS, index de dyspnée de Borg, à l'exception de la qualité de vie. L'effet sur la mortalité n'est pas connu.

L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante alors que plus de 50% des patients inclus étaient pré traités par bosentan.

Les principaux événements indésirables ont été des céphalées et d'ordre gastro-intestinal. Le profil de tolérance paraît similaire à celui observé pour l'autre inhibiteur de la phosphodiesterase, REVATIO.

Cette spécialité fait l'objet d'un PGR et il est rappelé que sa prescription est restreinte et que le traitement doit être instauré et contrôlé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP.

On ne dispose pas de donnée versus comparateur actif. Une étude versus TRACLEER aurait été en particulier possible compte tenu des dates de développement de chacune de ces spécialités.



## 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 les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents. L'espérance de vie des patients sous traitement symptomatique est courte (de l'ordre de 2,8 ans).

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

#### Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'hypertension artérielle pulmonaire, primitive ou associée à une connectivite, en classe fonctionnelle II ou III, constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares).

En l'absence de donnée versus comparateur actif et au vu, d'une part, des résultats de l'étude LVGY sur un critère fonctionnel (gain de 26 mètres au test de marche) et, d'autre part, de l'insuffisance de données, autres qu'exploratoires, permettant de documenter l'impact sur la progression de la maladie, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité ADCIRCA sur la morbidité des patients traités.

Une amélioration significative de la qualité de vie (6 des 8 domaines du questionnaire SF-36 et sur le score index du questionnaire EuroQoL) a cependant été observée à 16 semaines dans l'étude LVGY.

Toutefois, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique n'est pas assurée compte-tenu du comparateur utilisé (placebo) et de la durée limitée de l'étude randomisée réalisée (16 semaines).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

La spécialité ADCIRCA ne devrait donc pas être susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu est qualifié de modéré, dans l'attente de la réévaluation des traitements de l'HTAP.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission n'a pu quantifier l'apport de la spécialité ADCIRCA par rapport aux thérapeutiques existantes du fait de l'absence d'étude comparative. La Commission de la transparence considère donc qu'ADCIRCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités disponibles indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et de l'hypertension artérielle associée à une connectivite.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique <sup>10</sup>

Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

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

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

Les spécialités TRACLEER et VOLIBRIS sont indiquées dans la prise en charge de l'HTAP des patients de classe fonctionnelle II.

Le tadalafil (ADCIRCA) représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique et l'HTAP associée à une connectivite chez les patients de classe fonctionnelle II et III.

La place de l'ensemble des traitements de l'HTAP sera redéfinie au cours de la réévaluation.

### 4.4. Population cible

La population cible d'ADCIRCA correspond aux patients :

- atteints d'HTAP idiopathique
- atteints d'HTAP associée à une connectivite
- en classe fonctionnelle II et III (classification NYHA).

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

- L'HTAP idiopathique est une maladie rare qui touche entre 600 et 700 personnes en France. Parmi elles, environ 20% seraient en classe II de la NYHA, 60% en classe III<sup>11</sup>.

- l'HTAP associée à une connectivite concerne principalement la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, la connectivite mixte et éventuellement la polyarthrite rhumatoïde.

Les données disponibles ne permettent d'estimer la population cible qu'avec un degré d'incertitude important.

Parmi les 9 500 patients en France ayant une sclérodémie systémique (avis d'expert), environ 12% auraient une HTAP, soit environ 1 150 patients.

- Parmi les 50 000 patients atteints de lupus érythémateux disséminé (avis d'expert), environ 2,8% auraient une HTAP, soit 1 400 patients.

- Parmi les 2 000 patients atteints de connectivite mixte, 15% (avis d'expert) auraient une HTAP, soit 300 patients.

Parmi ces patients, environ 25% seraient en classe II, 60% en classe fonctionnelle III<sup>3</sup>.

Sur ces bases, la population cible d'ADCIRCA serait d'environ 3 000 patients.

### 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'indication et à la posologie de l'AMM.

---

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9) : 1023-1030