

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 juillet 2005

GLYPRESSINE 1 mg/5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.)
5 flacon(s) en verre de 1 mg + 5 ampoule(s) en verre de 5 ml
Code CIP : 556 274.8

Laboratoire FERRING SAS

Terlipressine (acétate de)

Liste I

Date de l'AMM : 17 décembre 1987

Date des rectificatifs d'AMM : Extension d'indication (rectificatif AMM 10/08/04)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans le syndrome hépato-rénal de type 1 (extension d'indication).

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

terlipressine (acétate de)

1.2. Originalité

Hormone de synthèse analogue à la vasopressine, la terlipressine est un vasoconstricteur artériel. Il s'agit du premier traitement médicamenteux indiqué dans le syndrome hépato-rénal de type 1.

1.3. Indications

Traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes, en l'attente d'un traitement endoscopique.

Traitement du syndrome hépatorénal de type 1, caractérisé par une insuffisance rénale aiguë et spontanée, chez les malades atteints d'une cirrhose sévère, avec ascite.

1.4. Posologie

La GLYPRESSINE est administrée par voie intraveineuse :

1) Dans les ruptures de varices oesophagiennes :

- Un bolus de 2 mg, toutes les 4 heures, jusqu'au contrôle initial du saignement et pendant 48 heures maximum ; ce bolus sera réduit à 1 mg pour les sujets de poids inférieur à 50 kg ;
- Suivi éventuellement d'un bolus de 1 mg, toutes les 4 heures, pendant 3 jours au maximum.

La durée de traitement ne doit pas excéder 5 jours.

2) Dans le syndrome hépato-rénal de type 1 :

- 3 à 4 mg par 24 heures en 3 ou 4 administrations.
- En l'absence de toute diminution de la créatininémie au bout de 3 jours de traitement, il est conseillé d'arrêter le traitement par GLYPRESSINE.
- Dans les autres cas, le traitement par GLYPRESSINE sera poursuivi jusqu'à l'obtention soit d'une créatininémie inférieure à 130 µmol/litre, soit d'une baisse d'au moins 30 % de la créatininémie par rapport à la valeur mesurée au moment du diagnostic de syndrome hépato-rénal.

La durée moyenne standard de traitement est de 10 jours.

Note :

Le syndrome hépato-rénal a été défini par une conférence de consensus². Il correspond à une insuffisance rénale fonctionnelle compliquant une cirrhose décompensée avec ascite.

² LEBREC D. VINEL JP et al. Conférence de consensus 2003. Complications de l'hypertension portale : un consensus. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:B130 - B137.

Deux principaux types de syndrome hépato-rénal ont été décrits :⁴

- le type 1 caractérisé par une insuffisance rénale d'évolution rapide et de mauvais pronostic.
- le type 2 caractérisé par une insuffisance rénale modérée chronique d'évolution plus lente. Les patients ont un meilleur état clinique et une espérance de vie nettement plus longue que dans le SHR de type 1.¹ La médiane de survie dans le SHR de type 2 est estimée à 6 mois⁴.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01 : hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01B : hormones de la post hypophyse
H01BA : vasopressine et analogues
H01BA04 : terlipressine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre traitement médicamenteux indiqué dans le traitement du syndrome hépato-rénal.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

⁴ SNFGE. Conférence de consensus sur l'hypertension portale. 2004.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier comporte 2 études randomisées versus placebo. Outre ces 2 études, 5 autres de faible qualité méthodologique (faible effectif, inclusion de SHR de type 1 et 2, posologie hors AMM...), ont été présentées.

Dans ces études, le syndrome hépato-rénal (SHR) a été défini selon les critères du club international de l'ascite (CIA)¹:

- diminution de la filtration glomérulaire avec une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/mn ou une créatininémie supérieure à 130 µmol/l,
- absence de choc, d'infection bactérienne en cours, de traitement récent ou actuel par des médicaments néphrotoxiques, ou de perte liquidienne gastro-intestinale
- absence d'amélioration de la fonction rénale (créatininémie inférieure à 130 µmol/l ou clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/mn) à la suite d'un arrêt du traitement diurétique et d'un remplissage vasculaire avec 1,5 l de sérum physiologique isotonique ou de 60 à 80 g/jour d'albumine,
- protéinurie inférieure à 0,5 g/l et absence de maladie rénale obstructive sur une échographie.

Dans toutes ces études, les mêmes critères d'évaluation ont été utilisés :

- pression artérielle
- clairance de la créatinine
- volume urinaire
- natrémie et natriurie
- concentrations de rénine, aldostérone, ANP (atrium natriuretic peptide)

Un critère principal d'évaluation a été défini uniquement dans deux études (MOREAU et HALIMI).

Résumé des études

- Etudes comparatives

Hadengue et al, 1998²

Etude comparative versus placebo, en cross-over, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué les effets de la terlipressine (2 mg/j pendant 2 jours) sur la filtration glomérulaire rénale chez des patients atteints de cirrhose, d'ascite, et de syndrome hépato-rénal (SHR) de type 1 (critères du CIA).

Les résultats de 9 patients (âge moyen 57,3 ans) ont été analysés. Trois ont été exclus de l'analyse (1 décès, 1 transplantation hépatique, 1 hémodialyse)

Résultats

Dans le groupe terlipressine, il a été noté :

- une augmentation de la clairance de la créatinine (de 15±2 ml/min à 27 ± 4 ml/min et du débit urinaire (de 628 ± 67 ml/j à 811 ± 76 ml/j).

¹ ARROYO et al. Hepatorenal syndrome. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 1833-1839.

² HADENGUE et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. Journal of Hepatology 1998;29:565-570.

- une diminution (non quantifiée) des taux de rénine et d'aldostérone suite à l'administration de la terlipressine.

Aucune modification de ces paramètres n'a été notée dans le groupe placebo.

On ne dispose pas des résultats de la comparaison inter-groupes.

Dans cette étude, aucun critère principal n'a été défini. On ne peut apprécier la taille de l'effet par rapport au placebo (les résultats de l'analyse comparative n'ont pas été communiqués). Par ailleurs, la dose de terlipressine administrée dans cette étude (2 mg/j) est inférieure à celle validée par l'AMM (3-4 mg/j). La durée de traitement a été limitée à 2 jours.

Cette étude ne permet pas de conclure à la supériorité de GLYPRESSINE par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints de cirrhose avec syndrome hépato-rénal.

Tolérance :

Aucun effet indésirable n'a été noté pendant cette étude. Cependant, un suivi de 2 jours ne permet pas de conclure sur la tolérance de la terlipressine, d'autant que cette étude a été réalisée à une posologie inférieure à celle de l'AMM.

Etude Solanki et al, 2003²

Etude comparative versus placebo randomisée en simple-aveugle, ayant pour objectif d'évaluer les effets de la terlipressine sur la fonction rénale et les paramètres hémodynamiques chez 24 patients atteints de cirrhose et SHR de type 1.

Les patients ont reçu soit 2 mg IV de terlipressine par jour (n=12) soit un placebo (n=12), en association à une perfusion d'albumine, pendant 15 jours.

22 patients sur les 24 ont également été traités pendant les premières 24-48 heures avec de la dopamine.

La dopamine (vasodilatateur rénal à faible dose) a été utilisée pour tenter de lever la vasoconstriction rénale au cours du SHR et améliorer la filtration glomérulaire.

A l'heure actuelle aucune étude n'a confirmé l'intérêt de la dopamine dans la prise en charge thérapeutique du SHR.

Résultats :

Les résultats sont disponibles sur un nombre limité de patients en raison de la mortalité importante de cette affection. Sur 24 patients inclus, 19 sont décédés au cours de l'étude.

² SOLANKI et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome : a prospective, randomised placebo-controlled clinical trial. Journal of gastroenterology and Hepatology 2003; 18:152-156.

Paramètres	J 0	J 4	J 8	J 15
Nombre de patients				
Terlipressine	12	11	9	5
placebo	12	10	7	0
Volume urinaire (ml/ 24h)				
Terlipressine	627 ± 33	960 ± 40*	1068 ± 56*	1467 ± 221
placebo	569 ± 35	451 ± 40	291 ± 45	ND
Clairance à la créatinine (ml/min)				
Terlipressine	18,4 ± 3,8	20,2 ± 2,1*	35 ± 2,8*	64 ± 7,5
placebo	17,3 ± 3,9	11,3 ± 1,3	9,3 ± 1,7	ND
Clairance plasmatique (ml/dl)				
Terlipressine	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,06	1,6 ± 0,01*	1,2 ± 0,17
placebo	2,2 ± 0,2	2,7 ± 0,18	3,9 ± 0,20	ND
Pression artérielle moyenne (mmHg)				
Terlipressine	76 ± 1,0	91 ± 1,3	95 ± 1,6*	96,8 ± 2,5
placebo	74 ± 1,1	72 ± 0,8	70 ± 1,4	ND

*comparaison terlipressine versus placebo , p<0,001 . ND : non disponible.

La proportion de patients survivant à J15 sous terlipressine a été significativement supérieure à celle observée sous placebo (5/12 versus 0/12, p<0,05).

La médiane de survie a été similaire dans les 2 groupes : 8,5 jours (4-15) dans le groupe terlipressine et de 9 jours (3-13) dans le groupe placebo.

La terlipressine a été plus efficace que le placebo sur les paramètres de la fonction rénale à J8. Après 15 jours de traitement, compte tenu de la mortalité importante observée dans les 2 groupes, les résultats présentés ne peuvent être interprétés.

Commentaires :

- aucun critère principal n'a été défini,
- la dose de terlipressine administrée dans cette étude (2 mg/j) a été inférieure à celle recommandée par l'AMM (3-4 mg/j),

Cette étude a mis en évidence une amélioration de la fonction rénale après 8 jours de traitement par la terlipressine, mais la taille de l'effet de la terlipressine sur la mortalité ne peut être appréciée.

Tolérance :

L'administration de la terlipressine a été associée à des effets indésirables transitoires : crampes abdominales (2 patients) et arythmies cardiaques (3 patients).

- Etudes non comparatives

Mulkay et al, 2001³

Etude prospective non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la terlipressine chez 12 patients atteints de cirrhose et de SHR de type 1.

Les patients ont reçu soit 4 mg IV de terlipressine par jour (n=4) soit 6 mg IV de terlipressine par jour (n=8) pendant 1 semaine à 2 mois. Les patients ont également reçu de l'albumine pendant les premiers jours de traitement.

La posologie de 6 mg/j de terlipressine utilisée dans cette étude est supérieure à celle recommandée par l'AMM (3-4 mg IV/j). Le choix de la dose de 4 mg ou 6 mg n'est pas argumenté.

³ Mulkay et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome : a pilot study. Acta gastroenterol belg 2001; 64 : 15-19.

Résultats :

	J0	J8	J 14
PA (mmHg)	76 (68-83)	80 (73-88)	75 (73-98)
Créatinine plasmatique (mg/dl)	3,4 (2,5-4)	1,8 (1,3-2,1)*	1,6 (1,3-2)*
Natrémie (mEq/l)	127 (124-130)	136 (130-142)*	133 (14-143)

* p<0,05 par rapport à J0 , PA : pression artérielle.

Les résultats sur les autres critères d'évaluation ne sont pas disponibles

Survie :

3 patients ont été transplantés avec succès 34, 36 et 111 jours après l'inclusion. Les 9 autres patients sont décédés pendant la période de l'étude (4 par infections bactériennes, 2 par hémorragies digestives et 3 par insuffisance rénale). La durée médiane de survie a été de 42 (35-49) jours.

Uriz, 2000⁴

Etude prospective, non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la terlipressine associée à l'albumine IV chez 9 patients atteints de cirrhose et de SHR.

Les patients ont reçu soit 0,5 mg IV/4h de terlipressine avec une augmentation progressive tous les 3 jours à 1 mg/4h puis 2 mg/4h en l'absence de diminution significative de la créatinine. Les patients recevaient également 1mg/kg d'albumine le premier jour puis 20 à 40 g/j. Les patients ont été traités par l'albumine et la terlipressine jusqu'à disparition du SHR (diminution de la créatinine plasmatique <1,5 mg/dl) ou au maximum 15 jours.

La durée moyenne de traitement a été de 9 jours (5-15).

Critères d'inclusion :

patients présentant une cirrhose et un SHR (critères du club international de l'ascite), 6 présentaient un SHR de type 1 et 3 patients, un SHR de type 2.

⁴ URIZ et al. Terlipressin plus albumin infusion : an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. Journal of hepatology 2000; 33 : 43-48.

Résultats :

8 patients sur les 9 inclus ont été analysés. 1 patient a été exclu de l'analyse pour pancréatite aigüe.

	J0	Fin du traitement
FC (bts/min)	81 ± 4	83 ± 5
PA moyenne (mmHg)	68 ± 2	80 ± 4
Volume urinaire (ml/j)	710 ± 101	1115 ± 135
Rénine (ng/ml - H)	23 ± 12	3,5 ± 2
Aldostérone (ng/dl)	342 ± 73	89 ± 29
Norépinéphrine pg/ml)	1549 ± 373	373 ± 98
NAP (fmol/ml)	108 ± 19	158 ± 8
Créatinine sérique (mg/dl)	3,9 ± 0,7	1,5 ± 0,2
Natrémie (mEq/l)	122 ± 1	131 ± 2
Potassium sérique (mEq/l)	4,6 ± 0,3	4 ± 0,2
Filtration glomérulaire *	8 ± 2,4	24 ± 3,4

* mesurée sur 7 patients.

Quatre patients n'ont pu être transplantés ; la médiane de survie a été de 39 jours. Sur les 5 patients en attente de greffon, 3 ont été transplantés 5, 12 et 99 jours après l'inclusion. Aucun de ces patients n'a développé d'insuffisance rénale post-transplantation. Les 2 autres patients sont décédés pendant la période d'attente du greffon à J30 et J 121 suite à une infection ou à une insuffisance rénale.

Tolérance :

2 patients ont présenté des crampes abdominales spontanément résolutive.

Ortega, 2002⁵

Etude prospective non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la terlipressine administrée seule ou en association avec l'albumine chez 21 patients atteints de cirrhose et de syndrome hépato-rénal de type 1.

Les patients ont reçu soit 0,5 mg/4h IV de terlipressine par jour avec augmentation progressive tous les 3 jours à 1mg/4h puis 2 mg/4h en l'absence de diminution significative de la créatinine. La terlipressine a été administrée pendant au maximum 15 jours.

Les 13 premiers patients ont également reçu de l'albumine 1g/kg le premier jour puis 20-40 g/j.

Critères d'inclusion :

patients présentant une cirrhose et SHR de type 1 (16 patients) ou de type 2 (5 patients) répondant aux critères du CIA ont été inclus.

⁵ Ortega et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome : results of a prospective, etude non randomisée. Hepatology 2002;36 (4) : 941-948.

Résultats :

	Terlipressine et albumine (n=13)		Terlipressine (n=8)	
	J0	Fin du traitement	J0	Fin du traitement
Créatinine sérique (mg/dl)	3,6 ± 0,5	1,5 ± 0,2	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,7
Filtration glomérulaire (ml/mn)	10 ± 2	30 ± 8	4 ± 3	7 ± 4
Volume urinaire (ml/j)	571 ± 54	1057 ± 27	719 ± 113	739 ± 108
Natrémie (mEq/l)	123 ± 1	131 ± 1	120 ± 2	121 ± 3
Potassium sérique (mEq/l)	4 ± 0,3	3,7 ± 0,1	4 ± 0,3	4,4 ± 0,3
Sodium urinaire (mEq/d)	3 ± 0,6	9 ± 3	3 ± 1	6 ± 3
PA moyenne (mmHg)	70 ± 2	79 ± 2	64 ± 4	60 ± 4
Pression veineuse centrale	10 ± 12	14 ± 1	10 ± 3	12 ± 1
Rénine (ng/ml - H)	20 ± 8	4 ± 1	25 ± 4	14 ± 3
Aldostérone (ng/dl)	289 ± 55	72 ± 1	263 ± 80	157 ± 38
Norépinéphrine pg/ml)	1359 ± 274	448 ± 161	1030 ± 274	449 ± 46
NAP (fmol/ml)	156 ± 34	189 ± 31	112 ± 39	80 ± 17

Les résultats de la comparaison inter-groupes n'ont pas été présentés.

Survie :

A la fin de la période de suivi (3 mois), 13 patients sont décédés, 5 ont été transplantés, 2 n'ont pas été transplantés et 1 a été perdu de vue. La médiane de survie a été de 40 jours.

Dans le groupe traité par la terlipressine seule, aucune modification des paramètres de la fonction rénale n'a été notée alors qu'une amélioration significative a été observée dans le groupe terlipressine + albumine.

Sur les 21 patients analysés :

- 12 ont présenté une diminution de la créatinine 1,5 mg/dl,
- 2 ont présenté une diminution de la créatinine de 50 % ou plus mais >1,5 mg/dl
- 7 n'ont pas répondu au traitement.

Le nombre de patients avec une diminution de la créatinine 1,5 mg/dl a été plus élevé dans le groupe terlipressine+albumine que dans le groupe terlipressine seule (77% versus 25%, p = 0,03).

Cette étude suggère l'intérêt de l'association de la terlipressine à l'albumine dans l'amélioration de la fonction rénale des patients atteints de SHR de type 1.

Tolérance :

Chez 1 patient, des signes d'ischémie digitale spontanément résolutive après arrêt du traitement ont été observés.

Des douleurs abdominales à type de crampes, spontanément résolutive, à la première dose chez la plupart des patients.

Infection bactérienne et/ou hémorragie digestive haute chez 6 patients.

Moreau , 2002⁶

Objectif de l'étude :

Etude rétrospective non comparative, multicentrique ayant évalué la survie et l'évolution de la fonction rénale des patients atteints de SHR de type 1 traités par la terlipressine.

Critères d'inclusion :

99 patients atteints de cirrhose avec un SHR de type 1 répondant aux critères du CIA, présentant une augmentation importante de la créatinine sérique > 50% de la valeur avant SHR, traités avec la terlipressine pendant au moins 24 heures après le diagnostic du SHR. La plupart des patients inclus avaient eu au moins une complication dans le mois précédant le diagnostic du SHR : infections bactériennes (41 épisodes, 36 patients), hépatite alcoolique aiguë (26 patients), hémorragie due à une hypertension portale (22 patients).

Les patients ont reçu $3,2 \pm 1,3$ mg de terlipressine par jour pendant $11,4 \pm 12,3$ jours.

Critères d'évaluation :

Critère principal

- Amélioration de la fonction rénale (diminution de la créatinine sérique <130 $\mu\text{mol/L}$ ou d'au moins 20% par rapport à la valeur à J0).
- Survie

L'évaluation de la tolérance était un critère secondaire.

Résultats

Critère principal

Les valeurs de créatinine sérique au début et à la fin de l'étude n'étant pas disponibles pour 8 patients, l'analyse a porté sur 91 patients.

Chez 58 patients sur 91, la fonction rénale pendant le traitement par la terlipressine a été améliorée, le taux de créatinine sérique a été réduit de $46 \% \pm 17\%$ soit de $138 \pm 59 \mu\text{mol/L}$.

Survie

75 patients sont décédés en moyenne à 43 ± 43 jours (2-113 jours) après J0. La principale cause de décès a été les infections bactériennes. 13 patients ont été transplantés.

La probabilité de survie des patients atteints de SHR traités par la terlipressine a été estimée de 61% à J15, 40% à J30, 28% à J60, 22% à J90 et 19% à 1 an.

La durée médiane de survie a été de 21 jours (13-24).

Tolérance

23 patients ont présenté des effets indésirables liés à la terlipressine. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (n=5), douleurs abdominales (n=3), cyanose des extrémités (n=3).

⁶ MOREAU et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: Aretrospective multicenter study. Gastroenterology 2002; 122 (4) : 923-930.

HALIMI et al, 2002⁷

Etude non comparative, rétrospective, multicentrique ayant évalué les effets de la terlipressine sur la fonction rénale, la survie et la tolérance chez des patients atteints de cirrhose et de SHR.

Critères d'inclusion :

18 patients ont été inclus dont 16 présentaient un SHR de type 1 et deux, un SHR de type 2. La terlipressine a été administrée soit par bolus 2 à 3 fois par jour (n=13) soit par perfusion (n=5). La dose médiane a été de 4 mg/j (1,5-12) et la durée médiane de 7 jours (2-16).

Critères principaux :

- réponse au traitement par la terlipressine défini comme une diminution de la créatinine sérique d'au moins 30 % de J0 à J5.
- pression artérielle, fréquence cardiaque, créatinine, fonction hépatique, volume urinaire.

Résultats :

Sur les 18 patients inclus, 13 ont eu une diminution de la créatinine sérique de 298 ± 124 à 145 ± 85 $\mu\text{mol/L}$ et une augmentation du volume urinaire de 498 ± 286 à 1429 ± 527 ml/24h de J0 à J5. Il a été noté une normalisation de la fonction rénale à J15 chez 8 patients.

Survie

2 patients ont survécu (1 toujours en vie 24 mois après transplantation, l'autre 3 ans après le traitement).

Tolérance

Bronchospasme chez un patient de plus de 70 ans avec décès.

Nécrose locale chez 3 des 5 patients ayant reçu la perfusion continue.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, des effets indésirables mineurs ont été peu fréquemment rapportés : acrocyanose, crampes abdominales, diarrhée, céphalées.

Des effets indésirables plus graves sont parfois observés : poussée hypertensive, particulièrement chez le sujet hypertendu (le plus souvent, elle rétrocede spontanément), bradycardie, insuffisance coronarienne chez des malades à risque, possibilité d'arythmies ventriculaires et supraventriculaires, possibilité d'ischémies artériolaires distales.

Les effets secondaires du type ischémique, nécessitant l'arrêt de la terlipressine, ont été observés dans 5 à 10 % des cas.

3.3. Conclusion

Sur les 7 études cliniques présentées, seules 2 études sont comparatives versus placebo. Une seule de ces 2 études est de qualité méthodologique acceptable c'est à dire randomisée et en double-aveugle. Ces études ont mis en évidence une amélioration de la fonction rénale chez les patients atteints de SHR de type 1 et traités par la terlipressine, toutefois les données de survie présentées sont délicates à interpréter.

⁷ HALIMI et al. Effect of terlipressin on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients : results of a multicentre pilot study. Eur J gastroenterol hepato 2002; 14(2) : 153-158.

D'une part parce que la plupart des études présentées sont rétrospectives non contrôlées. D'autre part, la population incluse dans ces études n'était pas homogène. En effet, certaines études ont inclus des patients présentant les 2 types de SHR (3 études). Or, selon les experts, le SHR de type 2 a un meilleur pronostic que le type 1, avec une médiane de survie de 6 mois contre 15 jours pour le type 1.

Par ailleurs, dans 4 études sur les 7 présentées, les patients ont également reçu de l'albumine sans que la part de cette dernière sur le résultat observé n'ait été évaluée.

Enfin, le RCP mentionne que «le bénéfice de la terlipressine sur la survie des patients présentant un syndrome hépatorénal de type 1, n'a pas, à ce jour, été validé ».

Au total, compte tenu des réserves méthodologiques, du non-respect dans certaines études de la posologie de l'AMM (3 études), de l'absence de définition du critère principal, ces études ne permettent ni de préciser la quantité d'effet de la terlipressine dans le traitement du syndrome hépato-rénal de type 1 ni de tirer de conclusion cliniquement pertinente sur la survie.

Cette spécialité semble bien tolérée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le syndrome hépato-rénal correspond à une insuffisance rénale fonctionnelle qui survient au stade terminal de la cirrhose quelle qu'en soit la cause¹.

Deux principaux types de syndrome hépato-rénal ont été décrits (Club International de l'Ascite) :

- le type 1 caractérisé par une insuffisance rénale survenant rapidement et spontanément, chez les malades atteints d'une cirrhose, principalement de grade C dans la classification de Child-Pugh,
- le type 2 caractérisé par une insuffisance rénale survenant plus progressivement chez des patients présentant une ascite résistante aux traitements diurétiques. Les patients ont un meilleur état clinique et une espérance de vie nettement plus longue que dans le SHR de type 1.¹ La médiane de survie dans le SHR de type 2 est estimée à 6 mois⁴.

La régression spontanée du SHR (type 1 ou 2) est exceptionnelle (moins de 5 % des cas)². L'association d'une insuffisance hépatocellulaire et à une insuffisance rénale toutes deux irréversibles, explique le très mauvais pronostic du SHR. En effet, la médiane de survie dans le SHR de type 1 est de 15 jours³.

Bien que les données disponibles ne permettent pas, à l'heure actuelle, de quantifier le bénéfice d'un traitement par GLYPRESSINE sur la survie des patients atteints de SHR de type 1, le rapport efficacité/effets indésirables de GLYPRESSINE peut être considéré comme important.

Il n'existe pas d'autre médicament disposant d'une AMM dans le SHR de type 1.

¹ ARROYO et al. Hepatorenal syndrome. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 1833-1839.

⁴ SNFGE. Conférence de consensus sur l'hypertension portale. 2004.

² Gonwa TA, Goldstein RM, Holman M et al. : Orthotopic liver transplantation and renal function :outcome of hepatorenal syndrome and trial of reopamil for renal protection in nonhepatorenal syndrome. Transplantation Proc. 1993;25:1891-92

³ GINES A. et al. Incidence predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gastroenterology 1993;105 : 229-236.

Le syndrome hépato-rénal est une situation clinique grave engageant le pronostic vital mais qui, du fait de sa faible fréquence, constitue un poids de santé publique faible.

Compte tenu du pronostic actuel de ce syndrome associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique. Mais les éléments disponibles sont insuffisants pour affirmer que la spécialité GLYPRESSINE puisse répondre à ce besoin.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité- et la qualité de vie pour cette spécialité. De plus, le bénéfice d'un traitement par GLYPRESSINE sur la survie des patients n'est pas démontré et il n'existe pas d'élément permettant de dire que ce traitement facilite le recours à la greffe hépatique.

Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité GLYPRESSINE

Le service médical rendu de GLYPRESSINE dans le syndrome hépato-rénal de type 1 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de la gravité de la pathologie, de l'absence d'alternative médicamenteuse, malgré le faible niveau de preuve de son efficacité, la Commission en se fondant sur des avis d'experts (conférence de consensus de la société nationale française de gastro-entérologie, 2003), considère que GLYPRESSINE apporte une ASMR III dans la prise en charge thérapeutique du syndrome hépato rénale de type I dans la perspective d'une prise en charge à moyen terme par transplantation hépatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic du SHR doit être posé après exclusion des autres causes potentielles d'insuffisance rénale aiguë, en particulier, la nécrose tubulaire, les déplétions volémiques induites par des pertes gastro-intestinales (vomissements, diarrhées), le traitement par diurétiques ou AINS, la glomérulonéphrite ou la vascularite associée à la cirrhose alcoolique ou à l'hépatite B ou C ...

A cet effet, 5 critères diagnostiques du SHR ont été élaborés par le Club International de l'Ascite :

- diminution de la filtration glomérulaire indiquée par une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/mn ou une créatininémie supérieure à 130 µmol/l,
- absence de choc, d'infection bactérienne en cours, de traitement récent ou actuel par des médicaments néphrotoxiques, ou de perte liquidienne gastro-intestinale (perte de poids supérieure à 500 g/jour pendant plusieurs jours chez les malades avec ascite sans œdème périphérique, ou supérieure à 1000 g/jour chez les patients avec des œdèmes périphériques),
- pas d'amélioration de la fonction rénale (chute de la créatininémie inférieure à 130 µmol/l ou augmentation de la clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/mn) à la suite d'un arrêt du traitement diurétique et d'un remplissage vasculaire avec 1,5l de sérum physiologique isotonique ou de 60 à 80 g/jour d'albumine,
- protéinurie inférieure à 0,5 g/l et absence de maladie rénale obstructive sur une échographie.

A l'heure actuelle, la transplantation hépatique est le traitement de choix du syndrome hépato-rénal de type 1. Le pronostic à long terme est excellent avec une probabilité de survie de 60 % trois ans après la transplantation ⁵. Toutefois, en raison du délai d'attente de

⁵ Gonwa TA et al. Liver transplantation and renal function : Results in patients with and without hepatorenal syndrome. The kidney in liver disease 1996;529:542.

greffon (durée médiane de séjour sur liste d'attente avant greffe de foie : 3,3 mois, 3,1-3,4)⁴, de la médiane de survie des patients atteints de SHR de type 1 (15 jours) et des contre-indications (alcoolisme, âge avancé), des traitements alternatifs ou d'attente sont proposés.

Les vasoconstricteurs splanchniques (terlipressine, ornipressine, noradrénaline, octroétide) agissent sur la vasodilatation splanchnique à l'origine de l'insuffisance rénale au cours du SHR de type 1.

Selon la conférence de consensus de 2003¹, « la terlipressine est à l'heure actuelle la substance ayant la meilleure efficacité démontrée au cours du SHR ». Toutefois, les données disponibles ne permettent de démontrer le bénéfice de ce traitement sur la survie. L'administration de la terlipressine doit être associée à une restriction hydrique, un régime désodé et la perfusion d'albumine (1g/kg).

D'autres traitements tels que l'ornipressine en monothérapie ou associée à l'albumine, la noradrénaline, l'association midodrine et d'octroétide, la N-acétylcystéine sont en cours d'évaluation.

Les shunts porto systémiques TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) augmentent la part de volume sanguin retournant dans la circulation systémique, réduisent l'activation des systèmes vasoconstricteurs et améliorent le débit de filtration glomérulaire. Toutefois, en pratique, dans le SHR de type 1, la fonction hépatique est généralement incompatible avec la mise en place d'un TIPS.¹

Les techniques d'épuration hépatique et rénale tels que l'hémodialyse ou l'hémofiltration n'ont pas montré d'efficacité. Le système MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) est une technique combinant une dialyse sur albumine et une adsorption sur colonne de charbon et de résine. Son efficacité a été suggérée dans des essais préliminaires mais son utilisation n'est concevable actuellement que dans le cadre d'essais cliniques.

Selon la conférence de consensus de 2003¹, « à l'heure actuelle, le meilleur traitement du syndrome hépato-rénal est le traitement préventif notamment par la perfusion d'albumine (associée à des antibiotiques) lors des épisodes infectieux ou hémorragiques. En 2003, en dehors de protocoles thérapeutiques nécessaires et à soutenir, le traitement curatif du syndrome hépato-rénal fait appel dans un premier temps à la terlipressine associée à la perfusion d'albumine puis dans un deuxième temps à la mise en place d'un TIPS et/ou la réalisation d'une transplantation hépatique ».

4.4. Population cible¹

En France, la prévalence de la cirrhose dans la population globale est estimée à 200 000 cas. Si l'on estime qu'une ascite survient chez environ 30% des patients atteints de cirrhose, la prévalence des patients « cirrhotiques ascitiques » peut être estimée à environ 60 000 cas. La prévalence du SHR de type 1 est estimée à 1% de cette population, soit environ 600 cas.

La population cible de GLYPRESSINE dans cette indication serait de 600 patients.

⁴ EFG. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2003 ; 225-258

¹ LEBREC D. VINEL JP et al. Conférence de consensus. Complications de l'hypertension portale : un consensus. gastroenterol Clin Biol 2004;28:B130 - B137.

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.

La commission de la transparence souhaite que ce dossier soit réexaminé dans 18 mois par les experts.