



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 janvier 2011

Liste des spécialités concernées :

ANTAGONISTES DE L'ENDOTHELINE

- TRACLEER 62,5 mg, 125 mg, comprimé pelliculé - 32 mg, comprimés dispersibles, bosentan
- THELIN 100 mg, comprimés enrobés, sitaxentan
- VOLIBRIS 5mg et 10 mg, comprimés pelliculés, ambrisentan

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE

- REVATIO 20 mg, comprimés pelliculés, sildénafil
- ADCIRCA 20 mg, comprimés pelliculés, tadalafil

PROSTACYCLINES

- REMODULIN 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml solution pour perfusion (voie sous-cutanée), tréprosténil sodique
- FLOLAN 0,5 mg, 1,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable, époprosténol sodique
- VENTAVIS 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, iloprost

Motif de l'examen : Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
CONTEXTE ET INTRODUCTION.....	3
I. OBJET DE L'AUTO-SAISINE	3
II. DESCRIPTION GENERALE.....	3
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	15
I. ANALYSE DES DONNEES IDENTIFIEES DANS LA LITTERATURE	15
II. STRATEGIE ET RESULTATS DE LA RECHERCHE.....	15
III. DOSSIERS DEPOSES PAR LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES.....	15
DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ	16
I. DONNEES FOURNIES PAR LES FIRMES	17
II. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	20
TOLERANCE	23
CONCLUSIONS	26
STRATEGIE THERAPEUTIQUE	27
POPULATION CIBLE	31
DONNÉES D'UTILISATION.....	32
CONCLUSION.....	33
ANNEXES	33

CONTEXTE ET INTRODUCTION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, l'avis de la CT précise le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par le médicament. Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique de la littérature scientifique selon les bases de *Evidence Based Medicine* et l'avis d'experts, dans les indications et aux posologies de l'AMM.

I. Objet de l'auto-saisine

La Commissions de la transparence s'est autosaisie selon l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale pour rendre un avis sur l'efficacité et la tolérance de ces médicaments au vu des nouvelles spécialités développées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), des données récentes de la littérature et des dossiers déposés par les industriels concernés.

II. Description générale

La liste des spécialités concernées par l'évaluation figure dans le tableau 1. Les indications, les résultats des études disponibles lors de l'inscription et les niveaux de SMR et d'ASMR attribués par la Commission de la transparence y sont précisés (Cf tableau 2 en annexe 1 pour les posologies et les principales mises en gardes et précautions d'emploi).

II.1 Antagonistes de l'endothéline

TRACLEER 62,5 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 563 621-1)

TRACLEER 125 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 563 622-8)

TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles

B/56 (CIP : 399 351-0)

Laboratoires ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

bosentan

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

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et/ ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie, en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin (date initiale de désignation pour les spécialités TRACLEER : 14 février 2001)

THELIN 100 mg, comprimés enrobés

B/28 (CIP : 379 171-7)

Laboratoires PFIZER

sitaxentan

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 10 août 2006

Médicament orphelin (désignation le 21 octobre 2004)

Liste I

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

VOLIBRIS 5 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 386 578-1)

VOLIBRIS 10 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 386 580-6)

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

ambrisentan

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21 avril 2008

Médicament orphelin (désignation le 11 avril 2005)

Liste I

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Code ATC (2010)

C : Système cardiovasculaire

C02 : Anti-hypertenseurs

C02K : Autres anti- hypertenseurs

C02KX : Autres anti- hypertenseurs

C02KX01 : *bosentan*

C02KX02 : *ambrisentan*

C02KX03 : *sitaxentan*

II.2 Inhibiteurs de la phosphodiesterase

REVATIO 20 mg, comprimés pelliculés

B/90 (CIP : 370 240-6)

Laboratoires PFIZER

sildénafil

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 octobre 2005

Médicament orphelin (date de désignation : 12 décembre 2003 pour le sildénafil dans le traitement de l'HTAP)

Liste I

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

ADCIRCA 20 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 347 152-7)

B/56 (CIP : 347 153-3)

Laboratoires LILLY FRANCE

tadalafil

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 30 novembre 2009

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 (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

G04BE03 : *sildénafil*

G04BE08 : *tadalafil*

II.3 Prostacyclines

FLOLAN 0,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de 50 ml (CIP : 561 400-8)

FLOLAN 1,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de 50 ml (CIP : 561 398-3)

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

époprosténol sodique

Date de l'AMM (procédure nationale) : 6 mars 1998

Liste I

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

VENTAVIS 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Boîte de 30 ampoules de 1 ml (CIP : 375 480-5)

Boîte de 30 ampoules de 2 ml (CIP : 564 920-2)

Laboratoires BAYER SANTE

iloprost

Date de l'AMM pour les ampoules de 2 ml (procédure centralisée) : 16 septembre 2003

Date de l'AMM pour les ampoules de 1 ml (procédure centralisée) : 2 mai 2006

AMM sous circonstances exceptionnelles

Les résultats d'une étude observationnelle, demandée par le CHMP et visant à collecter des données à long terme sur l'efficacité et la tolérance, sont attendus pour le 4ème trimestre 2012.

Médicament orphelin (désignation le 29 décembre 2000)

Liste I

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

REMODYLIN 1 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 368 161-5)

REMODYLIN 2,5 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 368 162-1)

REMODYLIN 5 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 368 163-8)

REMODYLIN 10 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 368 164-4)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

tréprostinil sodique

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 28 février 2005

Liste I

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

Code ATC (2010)

B : Sang et organes hématopoïétiques

B01 : Antithrombotiques

B01A : Antithrombotiques

B01AC : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue

B01AC09 : époprosténol

B01AC11 : iloprost

B01AC21 : tréprostinil

Tableau 1 :

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
Médicament de la même classe thérapeutique				
Antagoniste de l'endothéline :				
TRACLEER 62,5 mg et 125 mg	Bosentan Voie orale	Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes des patients en classe fonctionnelle III. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP primitive et l'HTAP associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée. (date AMM : 15 mai 2002) Inscrit aux Collectivités depuis le 19 mars 2003	- dans une étude ayant inclus 32 sujets ayant une HTAP primitive (et 4 sujets ayant une HTAP secondaire à une sclérodémie) - de stade III, une amélioration significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée : <u>gain de l'ordre de 51 m pour les patients sous bosentan 125 mg x2/j</u> après 12 semaines de traitement versus ceux recevant un placebo. - dans l'étude BREATHE-1 ayant inclus 213 sujets dont 150 ayant une HTAP primitive et 47 une HTAP secondaire à une sclérodémie, une amélioration significative de la distance parcourue en 6 minutes est observée : <u>gain de l'ordre de 44 m pour les patients sous bosentan</u> après 16 semaines de traitement versus ceux recevant un placebo.	<u>Avis CT du 5 février 2003</u> : SMR important TRACLEER partage l'ASMR de FLOLAN (ASMR I) chez les patients ayant une HTAP primitive ou secondaire à une sclérodémie. Son mode d'administration par voie orale est un avantage important
TRACLEER 62,5 mg et 125 mg	Bosentan Voie orale	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. (date AMM : 27 octobre 2006)	L'efficacité et la tolérance de TRACLEER ont été évaluées chez des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger, dans une étude comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle ayant inclus 54 patients (37 dans le groupe TRACLEER, 17 dans le groupe placebo). Cette étude prévoyait l'analyse de 2 critères de jugement : la variation de la saturation en oxygène transcutanée évaluée entre le début et la fin de traitement entre TRACLEER et le placebo selon une hypothèse de non infériorité ; la variation des résistances vasculaires pulmonaires entre TRACLEER et le placebo entre le début et la fin de traitement selon une hypothèse de supériorité. La non infériorité de TRACLEER par	<u>Avis CT du 18 juillet 2007</u> : SMR important TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales de type shunt gauche- droite avec syndrome d'Eisenmenger.

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
			rapport au placebo ayant été préalablement démontrée pour le critère « variation de la saturation en oxygène transcutanée », une diminution statistiquement significative des résistances vasculaires pulmonaires a été observée entre TRACLEER et le placebo entre l'inclusion et la fin du traitement (diminution de 472,01 dyne.sec.cm-5). Cependant, cette diminution est modérée et porte sur un critère de jugement intermédiaire.	
TRACLEER 62,5 mg et 125 mg	Bosentan Voie orale	Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II (date de l'extension d'indication : 29 juillet 2008) Inscrit aux Collectivités depuis le 21 octobre 2008	L'efficacité et la tolérance du bosentan chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ont été évaluées dans l'étude EARLY de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 185 patients atteints d'HTAP. Après 6 mois de traitement, la différence observée, 19,1 m par rapport au placebo, sur le critère « périmètre de marche au test de 6 minutes » n'a pas été statistiquement significative. De plus, cette différence est inférieure au seuil de 35 m considéré comme cliniquement pertinent.	<u>Avis CT du 21 janvier 2009 :</u> Le service médical rendu est considéré comme important dans l'attente de la réévaluation par la Commission de la transparence de l'ensemble des traitements de l'HTAP. <u>ASMR :</u> Au vu des données cliniques disponibles, la Commission n'a pu quantifier l'apport de TRACLEER dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II. La Commission de la transparence considère donc que TRACLEER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II.
TRACLEER 32 mg	Bosentan Voie orale	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 OMS III ¹ .	L'étude de pharmacocinétique FUTURE-1, a évalué spécifiquement TRACLEER 32 mg chez 36 enfants âgés de 2 à 12 ans atteints d'HTAP idiopathique ou familiale de classe fonctionnelle II	<u>Avis CT du 10 février 2010 :</u> Le service médical rendu est considéré comme important dans l'attente de la réévaluation de

¹ Barst RJ et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004 ;43:S40-S47. 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 :

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
		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. - l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II. TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs (date AMM : 1^{er} juillet 2009). Inscrit aux Collectivités depuis le 18 juin 2010	ou III. On ne dispose pas d'étude d'efficacité réalisée spécifiquement chez l'enfant notamment dans les HTAP associées à une cardiopathie congénitale, étiologie très fréquente chez l'enfant.	l'ensemble des traitements de l'HTAP par la Commission de la transparence. <u>ASMR :</u> En l'absence de données cliniquement pertinentes, la Commission de la transparence ne peut quantifier l'apport de TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP primitive ou associée à une sclérodermie ou une cardiopathie congénitale de classe fonctionnelle II ou III. Il s'agit d'un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP notamment de l'enfant. TRACLEER 32 mg en comprimés dispersibles n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
THELIN	Sitaxentan Voie orale	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). L'efficacité du traitement a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite. (date AMM : 10 août 2006) Inscrit aux Collectivités depuis le 10 août 2007	- <u>étude FPH02</u> : étude comparative, randomisée, en double aveugle ayant inclus 247 patients atteints d'HTAP. Une <u>amélioration de 31,4 mètres statistiquement significative</u> a été observée sur le périmètre de marche au test de 6 minutes (critère principal de l'étude, IC 95% [5,4 ; 57,4], p = 0,03). - <u>étude FPH04</u> : étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle ayant inclus 98 patients atteints d'HTAP L'amélioration du périmètre de marche entre THELIN et le placebo a été de 24,3 m. Cette différence n'est pas statistiquement significative.	<u>Avis CT du 20 juin 2007</u> : SMR important La Commission n'a pu quantifier l'apport de THELIN par rapport aux thérapeutiques existantes du fait de l'absence d'études comparatives de bonne qualité méthodologique. La Commission de la transparence considère donc que THELIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités disponibles indiquées dans le

- 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.

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
				traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et de l'hypertension artérielle associée à une connectivité
VOLIBRIS	Ambrisentan Voie orale	VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III. (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. (date AMM : 21 avril 2008) Inscrit aux Collectivités depuis le 21 octobre 2008	La tolérance de l'ambrisentan et son efficacité sur la capacité à l'exercice chez des patients atteints d'HTAP de classes fonctionnelles II et III ont été évaluées dans deux études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, ayant inclus un total de 393 patients atteints d'HTAP principalement idiopathique ou associée à une connectivité Dans chaque étude, après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée en faveur des groupes de traitement par ambrisentan comparés au groupe placebo sur le critère principal de jugement périmètre de marche au test de 6 minutes (dans ARIES 1, amélioration de 30,6 m dans le groupe 5 mg, de 51,4 m dans le groupe 10 mg ; dans ARIES 2 amélioration de 59,4 m)	Avis CT du 16 juillet 2008 : Le service médical rendu est important dans l'attente de la réévaluation par la Commission de la transparence de l'ensemble des traitements de l'HTAP. La Commission n'a pu quantifier l'apport de VOLIBRIS par rapport aux thérapeutiques existantes du fait de l'absence d'études comparatives. La Commission de la transparence considère donc que VOLIBRIS 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 collagénose systémique.
Médicaments à même visée thérapeutique				
Inhibiteur de la phosphodiesterase :				
REVATIO	Sildénafil Voie orale	Traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. (date AMM : 28 octobre 2005) Inscrit aux Collectivités depuis le 12 avril 2006	Etude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 277 sujets. Après 12 semaines de traitement, l'augmentation moyenne de la distance de marche à 6 min par rapport à l'inclusion, corrigée par rapport au placebo, a été de <u>45 mètres</u> (p < 0,0001).	Avis CT du 15 février 2006 : SMR important REVATIO partage l'ASMR de TRACLEER ¹
ADCIRCA	Tadalafil Voie orale	ADCIRCA est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ² chez les patients en classe fonctionnelle II et III ² , selon	L'efficacité et la tolérance du tadalafil (ADCIRCA) chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III ont été évaluées dans	Avis CT du 21 juillet 2010 : Le service médical rendu est qualifié de modéré, dans l'attente de la

² 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

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
		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 (date AMM : 30 novembre 2009). Inscrit aux Collectivités depuis le 10 septembre 2010	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.	réévaluation des traitements de l'HTAP. <u>ASMR :</u> 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.
Prostacyclines :				
FLOLAN	Epoprosténol Perfusion IV (cathéter central)	Traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) sévère lorsque les conditions suivantes sont réunies : - Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire aura été éliminé au préalable, - L'HTAP est de stade clinique III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association), - Au moins l'un des critères hémodynamiques de gravité suivants est présent : - résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieure à 20 UI/m ² , - index cardiaque (IC) inférieur à 2,5 l/mn/m ² , Pression de l'oreillette droite (POD) supérieure à 10 mmHg, - saturation veineuse en oxygène (SVO ₂)	Lors d'une administration chronique, le traitement par époprosténol a fait preuve d'un effet bénéfique et dose dépendant sur les paramètres hémodynamiques, avec une amélioration de la fonction cardiaque ainsi qu'une vasodilatation pulmonaire. FLOLAN permet un allongement significatif de la survie des patients de stade III et IV d' HTAP primitive, leur permettant ainsi d'attendre une éventuelle greffe. FLOLAN permet également une amélioration du handicap fonctionnel (temps de marche) et de la qualité de vie.	<u>Avis CT du 27 mai 1998</u> : inscription collectivités SMR important FLOLAN apporte une ASMR majeure (niveau I) en terme d'amélioration de la survie et de la qualité de vie. Il s'agit du premier médicament indiqué dans l'HTAP de stades III et IV.

- **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.

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
		inférieure à 63%, - le traitement par vasodilatateur oral est inefficace (à titre indicatif, un test de réversibilité au monoxyde d'azote peut être pratiqué, pour isoler les répondeurs potentiels au traitement vasodilatateur oral). FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : - hypertension artérielle pulmonaire idiopathique – familiale ou sporadique, - hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique. Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association). (date AMM : 6 mars 1998, rectifiée le 13 décembre 2004) Inscrit aux Collectivités depuis le 19 juillet 1998	Une étude randomisée, multicentrique ayant inclus 111 patients avec HTAP modérée à sévère associée à une sclérodermie, a comparé l'efficacité de la perfusion continue d'époprosténol associé aux traitements conventionnels (n=56) par rapport aux traitements conventionnels seuls (n=55), pendant une période de 12 semaines. Après 12 semaines de traitement, la distance parcourue en 6 minutes a été augmentée (de 270 m à 316 m) dans le groupe époprosténol, alors qu'elle a diminué (de 240 m à 192 m) dans le groupe traitements conventionnels. La différence entre les deux groupes a été de 108 mètres [95% CI : 55.2 à 180, p< 0.01]	<u>Avis CT du 8 juin 2005</u> : inscription dans l'extension d'indication : HTAP associée à une collagénose systémique » SMR important FLOLAN apporte une ASMR de niveau II
VENTAVIS	Iloprost Inhalation (nébulisation)	Traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III. (date AMM : 16 septembre 2003) Inscrit aux Collectivités depuis le : 1 ml : 6 juillet 2007 2 ml : 4 juin 2004	Dans la principale étude (étude de phase III versus placebo), l'iloprost par voie inhalée a amélioré la tolérance à l'effort et les symptômes chez 203 patients souffrant d'une HTAP en classe fonctionnelle III. Ainsi, après 12 semaines de traitement, le résultat du test de marche à 6 minutes a été augmenté en moyenne de <u>22 mètres dans le groupe iloprost</u>, alors qu'il a diminué en moyenne de -3,3 mètres dans le groupe placebo.	<u>Avis CT du 7 avril 2004</u> : SMR important Selon la stratégie thérapeutique, la population susceptible de bénéficier le plus de VENTAVIS est constituée par les patients présentant des contre-indications ou une intolérance hépatique au TRACLEER et chez qui l'administration de FLOLAN n'est pas appropriée. Dans cette population, VENTAVIS apporte une ASMR II. Pour les autres patients de l'indication thérapeutique, VENTAVIS n'apporte pas d'ASMR par rapport à TRACLEER
REMODULIN	Tréprostinil Perfusion sous-cutanée continue	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les	Deux études cliniques de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle, ont été réalisées avec REMODULIN (tréprostinil) chez	<u>Avis CT du 20 juillet 2005</u> : SMR important REMODULIN partage l'ASMR de

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur le critère principal de jugement : distance de marche parcourue en 6 minutes	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
		patients en classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association). (date AMM : 28 février 2005) Inscrit aux Collectivités depuis le 28 octobre 2005	469 sujets souffrant d'une HTAP stable. Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du test de marche à 6 minutes par rapport à la valeur à l'inclusion a été de $-2 \pm 6,61$ mètres dans le groupe treprostinil et de $-21,8 \pm 6,18$ mètres dans le groupe placebo, soit une différence relative entre les groupes treprostinil et placebo de 19,7 mètres ($p=0,0064$).	VENTAVIS

II.4 Données complémentaires : Résultats des essais déjà évalués par la CT sur les principaux critères secondaires : le changement de classe fonctionnelle OMS et le délai d'aggravation clinique³.

Il est rappelé que ces résultats, en tant que critères secondaires des études, sont présentés à titre informatif.

Concernant les antagonistes de l'endothéline :

- pour TRACLEER, à 12 semaines de traitement, la classe fonctionnelle est améliorée et aucune détérioration clinique n'a été observée dans le bras bosentan alors que 3 patients dans le bras placebo ont dû recevoir de l'époprosténol (étude 351). Dans l'étude EARLY, une différence statistiquement significative a été observée en faveur du groupe bosentan par rapport au placebo sur :

- le délai d'aggravation clinique (principalement due à la progression des symptômes d'HTAP)⁴.
- la détérioration de la classe fonctionnelle : 3 patients sous bosentan se sont aggravés en classe fonctionnelle III ou IV versus 12 patients sous placebo.

- pour VOLIBRIS, dans une des études (ARIES 2), une différence statistiquement significative a été observée en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan par rapport au placebo sur les critères secondaires délai d'aggravation clinique et qualité de vie.

Concernant les inhibiteurs de la phosphodiesterase :

- pour REVATIO, à l'issue des 12 semaines de traitement, il y a eu une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle chez 28% des patients traités par REVATIO 20 mg 3 fois/j (n=69) et 7% des patients sous placebo (n=70). Il n'a pas été observée de différence entre les groupes sur le critère « délai d'aggravation clinique. »

- pour ADCIRCA, il n'a pas été observé de différence entre le groupe de traitement par tadalafil et le groupe placebo sur le critère « changement de classe fonctionnelle ». Une aggravation clinique a été observée chez 13 patients du groupe placebo et chez 4 du groupe tadalafil.

Concernant les prostacyclines :

- pour FLOLAN, une amélioration de la classe fonctionnelle a été observée chez 21/56 patients du groupe époprosténol mais chez aucun patient du groupe contrôle (traité par les traitements conventionnels)

- pour VENTAVIS, il y a eu une amélioration de la classe fonctionnelle chez 26% des patients du groupe iloprost (n=101) et 15% des patients du groupe placebo (n=102)

- pour REMODULIN, aucune information n'est disponible sur ces critères.

³ 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

⁴ Une aggravation clinique a été constatée chez 13/92 patients du groupe placebo (9 patients ont eu une progression des symptômes liés à l'HTAP, 3 ont été hospitalisés pour complications d'HTAP, 1 patient est décédé) et 3/93 patients du groupe bosentan (1 patient a eu une progression des symptômes liés à l'HTAP, 1 a été hospitalisé pour complications d'HTAP, 1 patient est décédé)

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. Analyse des données identifiées dans la littérature

La recherche dans les bases de données bibliographiques a porté sur les thèmes et les types d'études définis en accord avec la chef de projet.

Cette recherche a été limitée aux publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole et a porté sur la période janvier 2000 - juillet 2010.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base de données Pascal ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

II. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque thème, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau en Annexe 2 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes ; pour un thème donné, il n'y a pas de doublons entre les différents types d'études.

Cette recherche bibliographique s'est déroulée sur la période allant de janvier 2000 jusqu'à fin juillet 2010.

III. Dossiers déposés par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR et de l'ASMR des traitements de l'HTAP.

DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ

Les nouvelles données issues des dossiers déposés par les firmes et/ou de la recherche documentaire ont été intégrées au document. Une lecture critique de ces données a été réalisée, afin de ne retenir que des données postérieures aux derniers avis rendus par la Commission, des méta-analyses, revues systématiques de bonne qualité méthodologique et les études de haut niveau de preuve (études de phase III, randomisées, comparatives ayant évalué des critères cliniques et non de substitution tels que les paramètres hémodynamiques) réalisées dans les indications et aux posologies recommandées par les AMM des différentes spécialités. Ainsi, les études de cohorte réalisées avec de très faibles effectifs et les abstracts n'ont pas été retenus. Une vérification de la prise en compte exhaustive de l'ensemble des études individuelles dans les méta-analyses disponibles a été réalisée.

La prise en charge thérapeutique s'oriente vers une association des différents traitements (cf stratégie thérapeutique). De nombreuses données bibliographiques évaluant ces associations de traitement sont disponibles mais ne seront pas développées dans ce document car les indications en bithérapie ne sont pas validées. Ci après, sont présentées les informations issues des RCP des différentes spécialités :

- Pour TRACLEER : aucune information clinique relative à l'utilisation concomitante avec d'autres traitements de l'HTAP n'est disponible dans le dernier RCP.

- Pour VOLIBRIS : le RCP souligne que l'efficacité n'est établie qu'en monothérapie.

La rubrique 4.5 du RCP précise que « l'efficacité et la tolérance de VOLIBRIS, en administration concomitante avec d'autres traitements de l'HTAP (par exemple prostanoïdes, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5), n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'HTAP. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante. »

- Pour REVATIO : le RCP fait état de l'étude de l'administration concomitante du sildénafil par voie orale et de l'époprosténol par voie injectable.

La rubrique 4.5 du RCP précise que « l'efficacité et la sécurité du sildénafil administré en association à d'autres traitements de l'HTAP (par exemple bosentan, iloprost) n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'associations de traitements. »

- Pour ADCIRCA : la rubrique 4.4 du RCP précise que « l'efficacité et la tolérance du tadalafil administré en association à la prostacycline ou à ses analogues n'ont pas été étudiées lors des essais cliniques contrôlés. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante. »

La rubrique 4.5 du RCP précise que « la tolérance et l'efficacité de l'association d'ADCIRCA avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline n'ont pas été étudiées. »

- pour REMODULIN – FLOLAN – VENTAVIS : aucune information clinique relative à l'utilisation concomitante avec d'autres traitements de l'HTAP n'est disponible dans les derniers RCP.

I. DONNEES FOURNIES PAR LES FIRMES

I.1 Antagonistes de l'endothéline

I.1.1. TRACLEER

La firme a déposé les études ayant permis l'octroi des AMM dans les différentes indications thérapeutiques de TRACLEER ainsi que les résultats de leur suivi en ouvert. Ces études ont déjà été évaluées par la CT.

Elle a également fourni les résultats d'études de cohorte de suivi à long terme. Du fait de la méthodologie de ces études, les conclusions sont à interpréter avec précaution mais il en ressort dans la majorité d'entre elles un maintien de l'efficacité en termes d'amélioration du périmètre de marche au test de 6 minutes et des taux de survie de l'ordre de 95% à 1 an et de 85% à 2 ans chez des patients atteints d'HTAP idiopathique de classe fonctionnelle III.

Chez les patients atteints d'HTAP associée à une connectivite, le taux de survie à 1 an est de l'ordre de 85%, de l'ordre de 70% à 2 et 3 ans.

La firme a également fourni les résultats d'une étude ouverte ayant évalué la qualité de vie de 177 patients. Entre l'inclusion et le 3^{ème} mois de traitement, les paramètres suivants ont été significativement améliorés : activité physique, limitations dues à l'état physique, vitalité, vie sociale mais ces résultats sont exploratoires.

I.1.2. VOLIBRIS

Il n'y a pas de nouvelle donnée depuis le dernier avis de la Commission du 16 juillet 2008. L'entreprise a fourni les résultats des études ayant permis l'octroi de l'AMM, déjà évaluées.

I.2 Inhibiteurs de la phosphodiesterase

I.2.1. REVATIO

Il n'y a pas de nouvelle donnée postérieure au dernier avis de la Commission du 20 juin 2007. L'entreprise a fourni les résultats d'analyses a posteriori dans des sous groupes de patients issus des études ayant permis l'octroi de l'AMM (étude SUPER 1 et SUPER 2) et déjà évaluées par la Commission.

Cette spécialité a obtenu une extension d'indication chez les patients de classe fonctionnelle II de la NYHA le 7 juillet 2009 à partir des données de l'étude clinique SUPER 1 et de sa phase d'extension ouverte SUPER 2 ayant permis l'octroi de l'AMM initiale chez les patients de classe fonctionnelle III. L'étude de suivi SUPER 2 a été réalisée à des posologies supérieures à celles recommandées par l'AMM (40 mg ou 80 mg 3 fois par jour). Ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Les résultats chez les patients de classe fonctionnelle II sont issus d'une analyse d'un sous-groupe défini a posteriori. L'analyse des données du sous groupe de patients en classe fonctionnelle II (n=103/277, soit 38% des patients) n'étant pas prévue par le protocole n'est qu'exploratoire. Les résultats en sont donc présentés à titre informatif.

Après 12 semaines de traitement, l'amélioration du périmètre de marche au test de 6 minutes dans cette sous population a été de 49,2 m (IC 95% [21,5 ; 76,97], p<0,001). Cette amélioration est comparable à celle observée chez les patients de classe fonctionnelle III.

L'efficacité chez les patients de classe fonctionnelle II n'a pas été formellement démontrée.

A l'inclusion, la distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes était de 379 ± 60 mètres pour les patients en classe fonctionnelle II. D'après le registre national français des patients atteints d'HTAP⁵, 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 fonctionnelle III.

⁵ 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

La représentativité des patients inclus dans l'étude et considérés comme appartenant à la classe fonctionnelle II est discutable. En effet, les patients inclus et caractérisés en classe II sont plus sévères que ceux vus en pratique et sont plus proches d'une classe III.

I.2.2. ADCIRCA

Le dossier a été évalué en juillet 2010. Ci après un rappel des conclusions de la Commission.

« 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 concluante⁶ 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. »

I.3 Prostacyclines

I.3.1. FLOLAN

Il n'y a pas de nouvelle donnée postérieure au dernier avis de la Commission du 8 juin 2005 déposée par l'entreprise. Celle-ci a fourni des études déjà disponibles lors des évaluations précédentes.

I.3.2. VENTAVIS

L'entreprise a fourni 2 nouvelles études de suivi en ouvert à long terme :

- l'étude AIR II, étude de suivi sur une période allant jusqu'à 5 ans évaluant l'iloprost en monothérapie. Il s'agit de la phase d'extension de l'étude ayant permis l'octroi de l'AMM, étude versus placebo d'une durée de 12 semaines examinée par la Commission (cf avis du 7 avril 2004) ;
- l'étude STEP II, étude de tolérance sur une période de 12 mois évaluant l'iloprost en association au bosentan. Cette étude n'est pas détaillée car la bithérapie ne correspond pas à l'indication AMM. Elle a confirmé le profil de tolérance déjà connu

⁶ Il s'agissait d'une analyse en sous groupe. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'a été mise en œuvre. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

pour l'iloprost.

Etude AIR II« Open label, uncontrolled, long-term surveillance study of iloprost aerosol inhalation therapy in the treatment of patients with primary or secondary pulmonary hypertension »

Etude ouverte dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de l'iloprost chez des patients avec une HTAP primitive ou secondaire. Cette étude descriptive est présentée à titre informatif.

Cette étude a inclus 71 patients, dont 33 atteints d'HTAP primitive (patients relevant de l'indication AMM)⁷. L'âge moyen des patients était de 55,2 +/- 11,1 ans, 59,2% étaient en classe fonctionnelle III, 40,8% en classe fonctionnelle IV.

Il n'y a pas de critère de jugement défini en tant que critère principal.

Les principaux critères évalués ont été : la classe fonctionnelle, la survie globale, le périmètre de marche au test de 6 minutes, la qualité de vie.

La dose journalière d'iloprost a été de 15 à 45 microgrammes / jour, dose nettement supérieure à celle recommandée par l'AMM, délivrée en 6 à 9 inhalations quotidiennes.

La plupart des résultats sont disponibles pour l'ensemble des patients et non pas pour l'HTAP primitive, seule forme d'HTAP qui relève de l'AMM pour cette spécialité.

Le seul résultat disponible pour l'HTAP primitive est celui du taux de survie qui a été de 88,2% à 1 an, 84,2% à 2 an et 64,4% à 5 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'insuffisance cardiaque congestive (26/71 patients concernés), la toux (23/71), les œdèmes périphériques (17/71), les bronchites (14/71).

Parmi les 71 patients inclus, 56 ont arrêté le traitement par iloprost (dont 25 patients pour efficacité insuffisante, 10 pour cause d'effets indésirables graves)

1.3.3. REMODULIN

L'entreprise a fourni les résultats des études déjà évaluées par la CT dans son avis du 20 juillet 2005.

Nouvelles données cliniques depuis le précédent avis :

- Efficacité de Remodulin sous-cutané⁸ :

Etude randomisée en ouvert, versus placebo, d'une durée de 8 semaines, ayant inclus 22 patients (14 dans le groupe REMODULIN, 8 dans le groupe placebo) stables et traités précédemment par époprosténol intra-veineux. Les patients étaient atteints d'HTAP idiopathique de classe fonctionnelle II (9 patients dans le groupe REMODULIN, 3 dans le groupe placebo) ou de classe fonctionnelle III (5 patients dans le groupe REMODULIN, 4 dans le groupe placebo)⁹. Il est rappelé que REMODULIN, en France, est indiqué chez les patients de classe fonctionnelle III.

Une détérioration clinique (critère principal de jugement non défini) a été observée chez 7 patients du groupe placebo et 1 patient du groupe REMODULIN (p<0,05).

Les principaux événements indésirables ont été : une douleur au site d'injection (13 patients traités par REMODULIN, 3 du groupe placebo), un érythème (10 patients traités par REMODULIN, aucun du groupe placebo) et une diarrhée (7 patients du groupe REMODULIN, 3 du groupe placebo).

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution compte tenu de sa méthodologie, de la courte durée de suivi et du faible nombre de patients inclus.

⁷ Les 38 autres patients étaient atteints d'HTAP secondaire

⁸ M.RUBENFIRE and Coll. Transition from IV Epoprostenol to Subcutaneous Treprostinil in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2007 ; 132: 757-763

⁹ 1 patient était en classe fonctionnelle I

• Efficacité à long terme de Remodulin sous-cutané¹⁰ :

Etude ouverte rétrospective sur le suivi à long terme de 122 patients (99 patients ayant une HTAP idiopathique n=32, ou liée à une cardiopathie congénitale, 23 patients ayant une HTAP thrombo-embolique chronique (CTEPH) non éligible à la chirurgie).

La majorité des patients inclus (66%) était de classe fonctionnelle III.

A 3 ans, le périmètre de marche est passé de 305 ± 11 à 445 ± 12 mètres. La survie a été de 88,6% à 1 an et de 70,6% à 3 ans.

Une douleur au site d'injection a concerné 82% des patients.

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution compte tenu de sa méthodologie.

• Résultats à long terme des patients traités par Remodulin sous-cutané¹¹ :

Etude observationnelle d'une durée de 4 ans ayant inclus 860 patients, dont 423 avaient participé à des essais contrôlés versus placebo, traités par REMODULIN seul ou en association (105 patients ont reçu du bosentan, 25 patients du sildénafil). L'HTAP était idiopathique ou associée à une connectivite dans 48% des cas et de classe fonctionnelle III chez 76% des patients.

La survie, critère principal de jugement, a été de 87% à 1 an, de 68% à 4 ans pour l'ensemble des patients.

Pour les patients traités par REMODULIN en monothérapie, le taux de survie a été de 88% à 1 an, 70% à 4 ans.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la douleur au site d'injection (92% des patients). Un arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a concerné 199 patients, pour cause de détérioration clinique 117 patients.

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution compte tenu de sa méthodologie.

II. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

La plupart des données retrouvées étaient soit les études déjà évaluées par la Commission (ces études ayant fait l'objet de nombreuses publications avec des analyses en sous-groupe ou des analyses *post hoc*), soit des études observationnelles réalisées sur de très faibles effectifs, soit des études dans des indications ou situations ne relevant pas de l'AMM actuelle. Parmi les études et les revues systématiques retrouvées dans la littérature, les plus pertinentes sont présentées ci-après.

Dans une méta analyse¹² ayant inclus 11 essais contrôlés (1 457 patients) de courte durée (3 à 6 mois), il a été observé à une augmentation moyenne du périmètre de marche au test de 6 minutes de 33,7 mètres IC 95% [24,9 ; 42,5] avec les antagonistes de l'endothéline comparés à un placebo. L'Odds ratio d'amélioration de la classe fonctionnelle a été de 1,6 [1,2 ; 2,1], celui de détérioration de la classe fonctionnelle de 0,26 IC 95% [0,16 ; 0,42]. Aucun effet sur la mortalité n'a été démontré. Le principal effet indésirable est l'hépatotoxicité. Une recherche exhaustive des données a été réalisée et le test d'hétérogénéité n'a pas été significatif.

Cette méta-analyse a inclus un essai versus comparateur actif, le sildénafil. Aucune différence sur le périmètre de marche entre ces 2 traitements n'a été observée. Il s'agit du seul résultat disponible.

¹⁰ I.Lang and Coll. Efficacy of Long-term Subcutaneous Trepostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. Chest 2006;129: 1636-1643

¹¹ R.J.Barst and Coll. Long-term Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Subcutaneous Trepostinil. European Respiratory Journal. 2006; 28; 1195-1203.

¹² Liu C and al. endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane database of systematic review 2009, issue 3.

Une étude observationnelle¹³ à long terme (4 mois) a évalué l'efficacité selon plusieurs critères de jugement et la tolérance du bosentan dans l'HTAP associée à une sclérodermie systémique. Il s'agit d'une analyse prospective de 49 patients majoritairement en classe fonctionnelle III ou IV. A 4 mois, une amélioration de la classe fonctionnelle et des paramètres hémodynamiques a été observée chez 16 patients avec une stabilisation à 1 an. Aucune amélioration du périmètre de marche n'a été observée. La survie globale a été de 80% à 1an. Dans cette étude, les patients étaient pré-traités par époprosténol (n=14) ou sildénafil (n=10)

Vingt trois patients sont décédés pour cause d'insuffisance cardiaque droite consécutive à l'HTAP.

Dans une étude rétrospective comparant deux cohortes de patients ayant une HTAP idiopathique en classe fonctionnelle III traités en première intention soit par l'époprosténol soit par le bosentan (Sitbon *et al.*, 2005), la survie à 3 ans a été trouvée comparable avec les deux traitements. Toutefois, le nombre de patients suivis jusqu'à 3 ans était plus faible dans le groupe bosentan. Après 2 ans, 25% des patients traités par le bosentan ont dû avoir leur traitement renforcé ou remplacé par un autre traitement (analogue de la prostacycline ou inhibiteur de la PDE-5).

Une méta-analyse¹⁴ ayant évalué l'efficacité et la tolérance des prostacyclines a inclus 9 essais randomisés et contrôlés d'une durée allant de 3 jours à 1 an et ayant inclus 1 175 patients. Les auteurs concluent à une efficacité des prostacyclines administrées par voie intraveineuse (amélioration de 90 m du périmètre de marche au test de 6 minutes par rapport au traitement conventionnel de l'HTAP dans 4 essais) ou administrées par voie sous-cutanée (amélioration médiane de 16 m avec le treprostinil comparé au placebo dans 2 études) et de la prostacycline inhalée (amélioration de 36 m dans une étude versus placebo). Les études sont cependant de courte durée pour la plupart et ont inclus un faible nombre de patients.

L'efficacité des différentes prostacyclines est variable. En l'absence d'études comparatives entre ces différentes molécules, aucune ne peut être recommandé préférentiellement¹⁵.

Une méta-analyse¹⁶ de l'ensemble des essais contrôlés ayant évalué les traitements de l'HTAP disponibles jusqu'en 2005 a inclus 16 essais d'une durée moyenne de 13 semaines, ayant évalué au total 1 962 patients dont 70% étaient en classe fonctionnelle III. Aucune hétérogénéité entre les essais n'a été retrouvée. Il n'a pas été observé de réduction de la mortalité toute cause avec les différents traitements. L'ensemble des traitements ont montré une augmentation statistiquement significative du périmètre de marche au test de 6 minutes mais cette augmentation est modeste (42,8 m IC 95% [27,8 ; 57,8], $p < 0,001$).

Cette méta-analyse a été actualisée¹⁷ et a inclus l'ensemble des derniers essais contrôlés avec les dernières molécules validées. Au total, 26 essais ont été inclus (n= 3 462 patients). Les résultats observés auparavant ont été confirmés. Aucune classe thérapeutique n'a montré son efficacité en termes de réduction de la mortalité toute cause. Les auteurs concluent que des essais permettant d'apprécier le bénéfice clinique des traitements devraient être réalisés, sous forme d'essais à long terme avec des critères de jugement plus pertinents.

¹³ D. Launay *et al.* Long term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49: 490-500

¹⁴ Paramothayan NS *et al.* Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2005, Issue 2.

¹⁵ Kamal K. Mubarak. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 9-21

¹⁶ A. Macchia *et al.* A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007;153: 1037-47

¹⁷ A. Macchia *et al.* Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010;159 : 245-257

Une méta-analyse récente ayant inclus 21 essais cliniques ayant évalué l'ensemble des traitements de l'HTAP a montré par rapport au placebo une augmentation significative du périmètre de marche et une diminution de la mortalité toute cause (de l'ordre de 40%, RR = 0,57 IC 95% [0,35 ; 0,92] p=0,023) chez 3 140 patients¹⁸. Les résultats par principe actif ou classe thérapeutique ne sont pas disponibles. Ils sont donc limités et à interpréter avec précaution.

Une méta-analyse¹⁹ ayant inclus 24 essais (n=3 758 patients) a évalué l'ensemble des traitements sur le critère mortalité toute cause. Cette méta-analyse a montré un bénéfice en termes de survie pour l'époprosténol (RR de survenue de décès de toutes causes =0,33 IC 95% [0,13 ; 0,85]) test d'hétérogénéité non significatif)
Aucun effet n'a été observé pour l'ensemble des autres traitements.

Les résultats d'une étude de cohorte ayant suivi 354 patients (cas incidents et prévalents) entre octobre 2002 et octobre 2003 ont rapportés des taux de survie de 85,7% à 1 an, 69,6% à 2 ans et 54,9% à 3 ans²⁰. Les données du registre français de l'hypertension pulmonaire^{21,22} instauré en novembre 2006 et incluant au 23 novembre 2010 3 987 patients ont montré que les taux de survie des patients se sont améliorés. Entre 2006 et 2009, 751 cas d'HTAP idiopathiques ou associées à une connectivite ont été nouvellement diagnostiqués (cas incidents). Le taux de survie de ces patients a été de 88,5% à 1 an, 78,2% à 2 ans, 69,2% à 3 ans.

¹⁸ Galie n. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2009;30:394-403

¹⁹ CJ Ryerson et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension : a systematic review and meta-analysis. Respiratory Research 2010, 11:12

²⁰ M. Humbert et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122:156-163

²¹ M. Humbert and al. Pulmonary arterial hypertension in France. Am J Respir Crit Care Med 2006;173: 1023-1030

²² M. Humert and al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2010, vol. 36, no3, pp. 549-555

TOLERANCE

I.1 Antagonistes de l'endothéline

I.1.1. TRACLEER

Les données de pharmacovigilance post commercialisation des spécialités TRACLEER sont issues du dernier Periodic Safety Update Reports couvrant la période du 20 mai 2009 au 19 novembre 2009. Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence.

Au cours des essais comparatifs versus placebo, les effets indésirables doses-dépendants, les plus fréquemment observés sous bosentan ont été des céphalées, des bouffées de chaleur, des perturbations de la fonction hépatique, des œdèmes des membres inférieurs, une anémie.

Le traitement par bosentan est associé à des augmentations dose-dépendantes des taux sériques d'aminotransférases hépatiques généralement au cours des 26 premières semaines de traitement. Leur évolution était lente et elles restaient souvent asymptomatiques.

Depuis la commercialisation, la majorité des effets indésirables rapportés ont été similaires à ceux rapportés pendant les études cliniques. De rares cas de cirrhose hépatique inexpliquée ont été rapportés après un traitement prolongé par TRACLEER chez des patients ayant de multiples facteurs associés de co-morbidités et polymédicamentés. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas renforcent l'importance d'une surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement par TRACLEER.

Dans le programme de surveillance post-AMM de TRACLEER PMS, 5 000 patients ont été inclus entre mai 2002 et novembre 2004. Une élévation des transaminases hépatiques a été rapportée chez 352 patients, soit une incidence brute de 7,6%. Parmi ces patients, 47% ont poursuivi leur traitement malgré la survenue de cet effet indésirable observée dans la majorité des cas dans les 6 premiers mois de traitement.

I.1.2. VOLIBRIS

Les données de pharmacovigilance post commercialisation de la spécialité VOLIBRIS sont issues du dernier Periodic Safety Update Report couvrant la période du 15 juin 2007 au 14 juin 2010.

Les troubles respiratoires (congestions nasales, sinusites, rhinopharyngites, rhinites) et les troubles généraux (œdèmes périphériques, céphalées) représentent la majorité des événements indésirables rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés selon le RCP sont céphalées, œdèmes périphériques, rétention hydrique.

Depuis la mise sur le marché de VOLIBRIS, les effets indésirables suivants ont été rapportés : sensations vertigineuses, insuffisance cardiaque, syncope, hypotension, dyspnée, nausées, vomissements, diarrhée.

I.1.3. THELIN

Les autorités de santé européennes et françaises ont été informées par les laboratoires PFIZER du retrait du marché de la spécialité THELIN au niveau international et de l'arrêt des essais cliniques en cours le 10 décembre 2010. La décision du laboratoire fait suite à la déclaration de trois cas d'atteintes hépatiques avec décès en Angleterre, en Inde et en Ukraine.

La toxicité potentielle sur le foie de THELIN est connue depuis que le médicament a obtenu son AMM et fait l'objet d'une surveillance étroite. Le RCP contient des recommandations précises relatives aux contre-indications et modalités de surveillance du bilan hépatique des patients traités.

Cependant, au vu des informations disponibles à ce jour sur les 3 cas de décès, il apparaît que chez certains patients les atteintes hépatiques peuvent être imprévisibles et irréversibles malgré l'arrêt du traitement par THELIN. Compte tenu du retrait d'AMM de ce produit, sa réévaluation par la Commission est sans objet.

TRACLEER et VOLIBRIS, 2 médicaments de la même classe, sont également connus pour leurs effets indésirables hépatiques, dont la fréquence et la sévérité n'ont pas, à ce jour, remis en cause leur utilisation. Ils font cependant l'objet d'une surveillance étroite. Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne de la toxicité hépatique de cette classe de médicaments, il est rappelé la nécessité de suivre strictement les recommandations de posologie et de suivi des patients traités.

I.2 Inhibiteurs de la phosphodiesterase

I.2.1. REVATIO

Les données de pharmacovigilance post commercialisation de la spécialité REVATIO sont issues du dernier Periodic Safety Update Report (période allant du 1^{er} novembre 2007 au 31 mai 2008). Au cours de cette période, une mise en garde concernant une diminution ou des pertes brutales de l'audition (retrouvées avec tous les inhibiteurs de la phosphodiesterase) a été ajoutée dans le chapitre 4.8. effets indésirables du RCP. Un total de 127 cas (228 événements) a été rapporté.

Au cours des études contrôlées versus placebo, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence supérieure ou égale à 10%) ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des membres. Ils étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Selon le RCP, des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil.

I.2.2. ADCIRCA

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.

I.3 Prostacyclines

I.3.1. FLOLAN

Les données de pharmacovigilance post commercialisation de la spécialité FLOLAN sont issues du dernier Periodic Safety Update Report (en date du 31 mars 2008).

Les troubles respiratoires (dyspnées, aggravations de l'HTAP en rapport avec l'évolution de la maladie), troubles généraux (asthénie, fièvre), réactions au site d'administration, troubles cardiaques (insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire, troubles du rythme) et troubles infectieux (événements septiques en rapport avec un cathéter) représentent la majorité des événements indésirables rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés selon le RCP sont céphalées, flush facial, nausées, vomissements, diarrhée, douleur de la mâchoire.

I.3.2. VENTAVIS

Les données de pharmacovigilance post commercialisation de la spécialité VENTAVIS sont issues du dernier Periodic Safety Update Report couvrant la période du 16 septembre 2007 au 15 septembre 2008. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux, elle est en accord avec l'information sur le risque telle qu'elle figure dans l'AMM actuelle.

Selon le RCP, depuis la commercialisation, des nausées, vomissements, diarrhée, dyspnée et bronchospasmes ont été signalés chez des patients traités par inhalation de VENTAVIS.

Selon le RCP, les effets indésirables (dont majoration de la toux) résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été vasodilatation, hypotension, céphalées et majoration de la toux.

Les syncopes et les œdèmes périphériques sont des manifestations fréquentes de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de leur fréquence doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du traitement.

I.3.3. REMODULIN

Les événements indésirables rapportés depuis la commercialisation de REMODULIN sont septicémie, bactériémie, infection locale et abcès au site d'injection de la perfusion sous cutanée. De plus, des cas d'éruptions cutanées généralisées, d'aspect parfois maculaire ou papulaire, ainsi que des cas de cellulites ont été rapportés de façon peu fréquente.

Le RCP précise que dans les essais cliniques, en plus des effets locaux liés à l'administration de REMODULIN en perfusion sous-cutanée (réaction locale, douleurs au site de perfusion), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont céphalées, diarrhée, nausées, éruptions cutanées, douleur de la mâchoire, réactions locales au site de perfusion : saignement ou hématome).

CONCLUSIONS

Le périmètre de marche au test de 6 minutes est le critère principal de jugement de l'ensemble des essais thérapeutiques contrôlés versus placebo ayant conduit à l'AMM. Ce critère est un moyen simple d'évaluer le handicap fonctionnel du patient, la tolérance à l'effort mais subjectif car influencé par le poids, la taille, le sexe, la motivation du patient²³.

Ce critère de jugement est de plus en plus contesté dans la littérature. Certains auteurs estiment que ce critère doit être abandonné dans l'évaluation des traitements de l'HTAP²⁴ et que de nouveaux critères de jugement principaux doivent être évalués dans les études principalement le délai d'aggravation clinique, critère composite jugé comme le plus pertinent sur le plan clinique, dont il faudrait bien définir les composants (mortalité toute cause, hospitalisations...) ^{11, 25, 26, 27}. Ce critère a souvent été évalué comme critère secondaire dans les essais dont on dispose.

Aucun lien entre l'évaluation du périmètre de marche et la morbi-mortalité n'est établi²⁸. Il s'agit d'un facteur prédictif indépendant de la mortalité et qui ne permet pas d'affirmer si le pronostic de la maladie est amélioré.

Dans la plupart des essais cliniques, une des principales limites est que les patients restent symptomatiques avec une qualité de vie non optimale malgré les traitements²⁹. Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces différents traitements est difficilement appréciable.

Il n'est pas démontré que les traitements de l'HTAP réduisaient la mortalité ou retardaient l'évolution de la maladie. Le bénéfice symptomatique est modeste, basé sur des critères intermédiaires. Aucune des spécialités du traitement de l'HTAP n'a démontré d'effet sur la survie dans des études contrôlées exceptée la spécialité FLOLAN.

Concernant les antagonistes de l'endothéline :

- TRACLEER est la spécialité qui a le développement clinique le plus conséquent avec 5 essais comparatifs versus placebo. Il s'agit de la seule molécule ayant une étude spécifique ayant évalué les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II et pour laquelle l'expérience clinique est large et à long terme (80 000 patients traités).
- pour VOLIBRIS, il y a des données à long terme issues d'un suivi en ouvert d'une durée de 2 ans.

Concernant les inhibiteurs de la phosphodiesterase :

- pour REVATIO, il n'y a pas de données à long terme à la dose recommandée (20 mg 3 fois par jour), ni d'effet démontré sur la prévention de la détérioration clinique ou sur la survie. Des praticiens pensent que cette dose peut se révéler insuffisante chez certains patients.

²³ Galie n. and al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal 2009;30: 2493-2537

²⁴ A.J. Impens and al. The 6-minute walk test in scleroderma – how measuring everything measures nothing. Rheumatology 2008;47:v68-v69

²⁵ Lewis Rubin and Gérald Simonneau. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010;16 (suppl 1):S43-S46

²⁶ N.Galie and al. Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension :results and implications. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010;16 (suppl 1):S11-S19

²⁷ V. McLaughlin and al. end points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54:S97-S107

²⁸ A. Peacock and al. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010; 16 (suppl 1):S1-S9

²⁹ Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol 2009; 53: 1573-1619.

Cette spécialité est dénuée de toxicité hépatique mais une des limites à son utilisation est la dose optimale.

- pour ADCIRCA, les données à long terme ne sont disponibles qu'à 1 an.

Concernant les prostacyclines :

- pour FLOLAN, une réduction de la mortalité a été observée³⁰. Il s'agit de la seule spécialité ayant démontré un effet sur la survie. Ce médicament est le traitement de référence dans les formes les plus sévères de la maladie, c'est à dire chez les patients de classe fonctionnelle IV.

- pour VENTAVIS, les résultats à long terme obtenus sont malheureusement assez décevants (Opitz CF et al. Eur Heart J 2005).

- pour REMODULIN, il existe des données à long terme avec un impact positif sur la survie^{10,11}. Son utilisation en pratique est très limitée du fait de sa tolérance cutanée. En effet, des douleurs aux points d'injection sont observées chez environ 85% des patients et sont responsables d'arrêt du traitement chez environ 40% des patients. Cette intolérance est dépendante de la dose. En pratique, la dose utilisée peut être réduite, voire parfois insuffisante.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique et de permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic occupe une place importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement³¹.

La stratégie thérapeutique recommandée par la Commission de la transparence dans ces avis et retrouvée dans la littérature^{32, 33, 34} est la suivante :

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 les antagonistes de l'endothéline (bosentan ou ambrisentan) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil)
- par voie inhalée l'iloprost (VENTAVIS), en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan

³⁰ Barst RJ and al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. N Engl J Med 1996;334:296-302.

Sitbon O et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension : prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40: 780-8

³¹ O. Sanchez et coll. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. commentaires sur les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). 2010, vol. 27, no2, pp. 141-150

³² Mc Laughlin et al. ACCCF/AHA 2009. Expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009; 53/ 1573-1619.

³³ Avran Goldberg. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. Cardiology in Review. March/April 2010 - Volume 18 - Issue 2 - pp 85-88

³⁴ Joe R.Anderson et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiology in Review. May/June 2010 - Volume 18 - Issue 3 - pp 148-162

- 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).

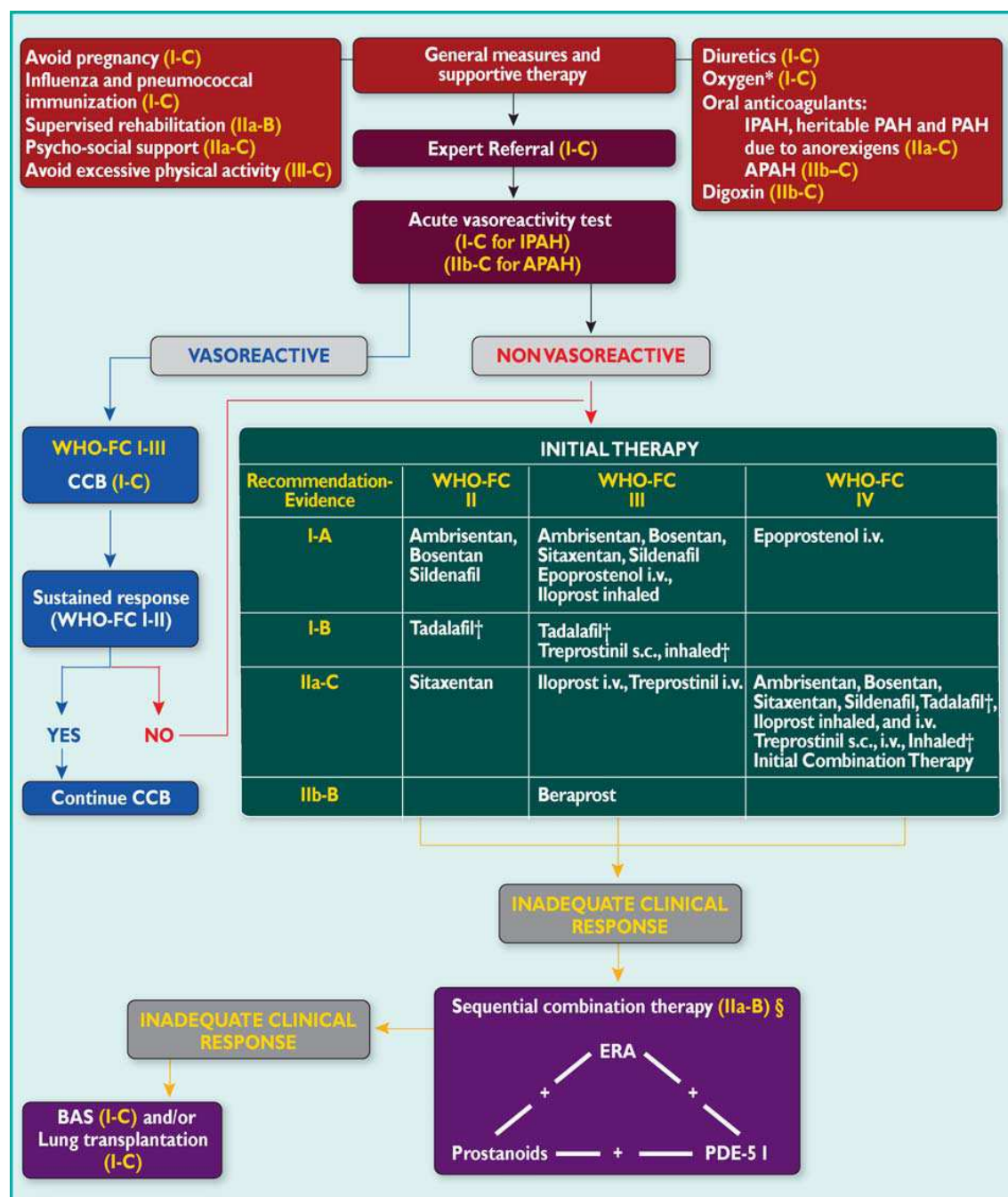
La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

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

L'évaluation du traitement est effectuée 3 à 4 mois après son instauration. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier par le centre de compétence.

Il est important de souligner l'importance d'un suivi régulier de ces patients, afin de contrôler l'efficacité des traitements ou, au contraire, une aggravation sous traitement.

Algorithme de traitement de la société européenne de cardiologie et de la société européenne de pneumologie pour les HTAP idiopathiques, associées à une connectivité²³



L'algorithme de traitement recommandé aux États Unis³⁵ est identique à celui recommandé en Europe excepté pour le sitaxentan recommandé en grade B par les Américains pour les patients de classe fonctionnelle II et III et pour l'iloprost recommandé avec un grade B pour les patients en classe fonctionnelle IV.

³⁵ Barst RJ and al. updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009 ;54 ;S78-S84

Les conflits d'intérêts des auteurs pour ces 2 recommandations ne sont pas communiqués dans les publications.

Commentaires

Sous traitement par antagoniste de l'endothéline, un dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant le début du traitement, deux semaines après un changement de doses puis tous les mois. La tolérance hépatique du bosentan a été évaluée chez plus de 4 000 patients et une élévation des transaminases était observée dans 7,6% des cas justifiant l'arrêt du traitement dans 3,2% des cas³⁶.

Avec le bosentan, le risque de cytolysse hépatique est observé dans 10% des cas, pour l'ambrisentan, ce risque est d'environ 2%.

La fréquence d'élévation des transaminases observée avec l'ambrisentan est inférieure à celle rapportée avec le bosentan mais nécessite une surveillance régulière.

L'ambrisentan, d'après les résultats d'une étude³⁷ réalisée chez 36 patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III, ayant arrêté un traitement par bosentan ou sitaxentan pour des raisons d'élévation des transaminases hépatiques, peut être une option thérapeutique en cas d'intolérance hépatique aux autres antagonistes de l'endothéline. Mais les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution compte tenu de sa méthodologie (étude ouverte, faible nombre de patients, courte durée de suivi...) et du fait que 69,4% des patients à l'inclusion recevaient un traitement par prostacyclines et/ou sildénafil, situation thérapeutique non validée par l'AMM.

Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV, le traitement par prostacycline intraveineuse apporte une amélioration significative des paramètres fonctionnels et hémodynamiques. Les résultats obtenus avec l'iloprost sont malheureusement assez décevants³⁸. L'époprosténol est sur le plan pratique un traitement de maniement complexe et contraignant pour le patient (cathéter veineux central à demeure, préparation bi-quotidienne du produit, pompe portable). Ce sont ces inconvénients qui ont conduit au développement d'analogues administrés par voie sous-cutanée ou inhalée. Le tréprostinil s'administre par voie sous-cutanée et est associé à des douleurs au point d'injection très fréquemment (plus de 85% des patients) ce qui représente le facteur limitant principal pour l'augmentation des doses et conduit à l'arrêt de traitement dans 8% des cas. L'iloprost a une courte demi-vie qui nécessite 6 à 9 inhalations par jour et donc constitue un désavantage.

Aucune donnée ne permet de guider le choix thérapeutique vers une classe plutôt qu'une autre en 1^{ère} intention. Néanmoins, chez les patients de classe fonctionnelle III, les prostacyclines ne sont pas utilisées en première intention bien qu'elles aient l'AMM chez ce type de patients mais administrées après échec des traitements oraux.

Chez les patients de classe fonctionnelle IV, l'époprosténol (FLOLAN) est le traitement de référence. Il s'agit du seul traitement indiqué dans cette population.

Plusieurs études en ouvert suggèrent que l'association de ces molécules pourrait permettre l'obtention d'un effet thérapeutique synergique. Ces associations sont actuellement souvent utilisées en cas d'échec d'une monothérapie. Cependant, ces données demeurent encore limitées et la place des bithérapies reste à préciser, notamment le choix de l'association thérapeutique et le moment optimal pour la débiter³¹ par des essais répondant aux exigences méthodologiques actuelles³⁹.

³⁶ Humbert M et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007;30: 338-44

³⁷ McGoon MD and al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function test abnormalities. Chest 2009;135;122-129

³⁸ D. Montani et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. AMC pratique. N°179. Juin 2009

³⁹ Teena Abraham and al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Pharmacotherapy 2010; 30 (4): 390-404

Cependant, les associations de traitements sont devenues de pratique courante dans de nombreux centres de compétences de l'HTAP malgré l'absence de données d'efficacité et de tolérance à court et long terme⁴⁰. Elles sont proposées en cas de réponse clinique inadéquate aux traitements en monothérapie (pas d'amélioration de la classe fonctionnelle, détérioration clinique, signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite...)

D'après les dernières recommandations, aucune comparaison directe des traitements entre eux n'étant disponible, aucun ne peut être recommandé préférentiellement en 1^{ère} intention.

Le traitement optimal de 1^{ère} intention chez les patients atteints de sclérodémie systémique reste controversé et plus de données sont nécessaires avant de recommander une classe thérapeutique⁴¹.

Aucun traitement sauf TRACLEER n'est recommandé chez l'enfant et les patients de moins de 18 ans. TRACLEER est le seul traitement recommandé dans le traitement de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

POPULATION CIBLE

Pour VENTAVIS et REMODULIN :

L'HTAP primitive est une maladie rare qui touche entre 400 et 500 personnes en France.

Parmi eux, environ 60% seraient en classe fonctionnelle III, soit une population cible d'environ 250 à 300 patients.

Dans ce cadre, la population susceptible de bénéficier le plus de VENTAVIS ou REMODULIN est constituée par les patients ayant des contre-indications ou une intolérance hépatique au TRACLEER et chez qui l'administration de FLOLAN par injection intraveineuse continue n'est pas appropriée. Ils représenteraient environ 10% de cette population, soit au maximum 50 patients.

Pour les autres spécialités :

La population cible 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 III⁴².

- 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 patients⁴³.

⁴⁰ Galie n. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537

⁴¹ Nadera j. Sweiss and al. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. Curr Rheumatol Rep (2010) 12:8-18

⁴² 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

- 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 II⁴⁴, 60% en classe fonctionnelle III⁴⁵.
Sur ces bases, la population cible serait d'environ 3 000 patients, dont 2 000 en classe fonctionnelle III.

A ce jour en France, environ 4 000 patients sont pris en charge et déclarés au sein du registre français de l'hypertension pulmonaire.

DONNÉES D'UTILISATION

Données GERS à l'hôpital :

Libellé Unité Commune de Dispensation	Unités vendues en 2009
VOLIBRIS 5 mg	27 330
VOLIBRIS 10 mg	3 000
THELIN 100 mg	22 316
TRACLEER	Non disponible
REVATIO	1 968 390
VENTAVIS	141 060
FLOLAN 0,5 mg	185 713
FLOLAN 1,5 mg	115 465
REMODULIN 1 mg	29
REMODULIN 2,5 mg	464
REMODULIN 5 mg	590
REMODULIN 10 mg	58

⁴³ 1 000 patients auraient développé une HTAP associée à une connectivite en France en 2008. C.Agard et al. L'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodémie systémique en 2008. Journal des maladies vasculaires 2009 ; 34 : 7-15

⁴⁴ Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 : 1023-1030

⁴⁵ Mc Laughlin VV et al. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114:1417-31

CONCLUSION

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

I. Réévaluation du service médical rendu

L'HTAP est une maladie pulmonaire touchant le pronostic vital, rare, caractérisée par une obstruction progressive des artères pulmonaires de petit calibre, conduisant à l'élévation progressive des pressions artérielles pulmonaires et à une insuffisance cardiaque droite. L'HTAP est définie par une élévation au cathétérisme cardiaque droit de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos sans élévation de la pression capillaire pulmonaire. L'asthénie, la dyspnée, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents. La médiane de survie sous traitement symptomatique est de l'ordre de 2,5 ans pour les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III et de 4,8 ans pour les HTAP de classe fonctionnelle II⁴⁶.

L'ensemble des traitements de l'HTAP entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré pour l'ensemble des spécialités, excepté pour la spécialité FLOLAN pour laquelle il est qualifié d'important. La spécialité THELIN est retirée du marché suite à des cas d'hépatotoxicité mortelle.

Il s'agit de médicaments de première ligne. En pratique, les prostacyclines sont utilisées en 2^{ème} intention excepté la spécialité FLOLAN, traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV car il est le seul traitement indiqué chez ces patients sévères pour lesquels il n'existe pas d'autres alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

Bien que l'hypertension artérielle pulmonaire constitue une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le fardeau de santé publique induit par cette pathologie est 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). Sur la base des données actualisées disponibles, il est établi que seul l'époprosténol (Flolan) a démontré un bénéfice en termes de survie comparativement aux traitements conventionnels chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III et IV. Compte tenu 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 des autres spécialités y compris sur la morbidité des patients traités.

Une amélioration significative de la qualité de vie a cependant été observée à court terme pour le bosentan, l'ambrisentan⁴⁷, le sildénafil et le tadalafil.

En absence de données comparatives, il n'est, par ailleurs, pas possible de distinguer les spécialités entre elles.

Ainsi, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie associées à cette pathologie pour l'ensemble des spécialités sauf pour Flolan pour lequel l'impact attendu est considéré comme faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité FLOLAN. Cet intérêt est faible. Pour les autres spécialités, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

Le service médical rendu est modéré pour les traitements de l'HTAP dans l'ensemble des indications de leur AMM, excepté pour la spécialité FLOLAN pour laquelle il est qualifié

⁴⁶ D. Montani et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. AMC pratique. N°179. Juin 2009

⁴⁷ Dans l'étude ARIES 2 avec le dosage à 5 mg

d'important et pour la spécialité THELIN pour laquelle la réévaluation par la Commission est sans objet compte tenu de son retrait du marché suite à des cas d'hépatotoxicité mortelle.

II . Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'effet connu et démontré sur la survie, de sa place dans la stratégie thérapeutique notamment chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV, la Commission de la transparence considère que FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients atteints d'une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.

Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.

La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités :

- VOLIBRIS, REVATIO et ADCIRCA dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III,
- VENTAVIS et REMODULIN dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.

La Commission de la transparence réévaluera les spécialités TRACLEER et VOLIBRIS à la lumière des conclusions de la réévaluation européenne de la toxicité hépatique des antagonistes de l'endothéline.

La Commission de la transparence, à la demande de la Direction Générale de la Santé, souhaite que les spécialités administrées par voie orale soient mises à disposition en ville.

ANNEXE 1 : tableau 2 : posologie et mises en gardes

Spécialités	Posologie	Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi
VENTAVIS	« Le traitement par VENTAVIS ne doit être instauré et surveillé que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire. VENTAVIS est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur. <u>Adultes :</u> Dose par séance de nébulisation : la dose d'iloprost recommandée par voie inhalée est : 2,5 microgrammes ou 5,0 microgrammes (dose délivrée au niveau de l'embout buccal du nébuliseur), en débutant avec une faible dose de 2,5 microgrammes pour la première inhalation, suivie de 5 microgrammes pour la seconde inhalation. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle doit être ramenée à 2,5 microgrammes. Les travaux menés avec deux nébuliseurs à air comprimé, HaloLite et Prodose ont mis en évidence des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de VENTAVIS. L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs offrant des caractéristiques de nébulisation différentes. Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction de l'effet clinique attendu et de la tolérance du patient. La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée. (Cf. RCP) »	« L'utilisation de VENTAVIS est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite évoluée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé. Chez des patients ayant une pression artérielle systémique basse, la prudence est de rigueur afin d'éviter de majorer les risques d'hypotension. Le traitement par VENTAVIS ne doit pas être initié chez des patients ayant une pression artérielle systolique inférieure à 85 mmHg. »
FLOLAN	« Posologie préconisée chez l'adulte. - <u>Test de vasodilatation en aigu</u> : Ce test n'a pour seul intérêt que de dépister les patients répondeurs aux vasodilatateurs oraux (tels que les inhibiteurs calciques) et en aucun cas les répondeurs à l'époprosténol en administration au long cours (dont l'indication ne se justifie que chez des sujets non répondeurs au test en aigu). Il peut aisément être remplacé par un test au monoxyde d'azote (NO) inhalé, plus simple et sans retentissement systémique. Le produit pourra être administré soit par voie périphérique soit par voie centrale. La perfusion sera débutée à raison de 2 ng/kg/min, puis augmentée par paliers de 2 ng/kg/min toutes les 15 minutes ou moins fréquemment, jusqu'à l'apparition d'effets pharmacologiques limitants, dont les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des céphalées, une hypotension ou une tachycardie. A titre indicatif, au cours des essais cliniques, la dose maximale administrée en aigu n'entraînant pas de tels effets a été en moyenne de $8,6 \pm 0,3$ ng/kg/min. - <u>Perfusion continue au long cours</u> : pour une perfusion au long cours, le produit dilué sera administré au moyen d'un cathéter veineux central. Le débit de perfusion d'époprosténol sera ajusté sous contrôle médical. - <u>Dose initiale</u> : La perfusion sera débutée à raison de 1 ng/kg/min puis augmentée par palier de 1 ng/kg/min toutes les 12 à 24 heures selon la tolérance, jusqu'à une posologie de 10 ng/kg/min. La posologie sera ensuite augmentée de 1 ng/kg/min tous les 15 jours jusqu'à la dose de 16 ng/kg/min.	« La décision d'entreprendre un traitement par FLOLAN doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement intraveineux pendant une longue période, éventuellement plusieurs années. »

	- <u>Ajustement des doses perfusées lors du traitement au long cours</u> : les doses d'époprosténol seront augmentées en fonction des récives ou des aggravations des symptômes de l'HTAP, sur l'objectivation d'une baisse de la tolérance à l'exercice sur les tests de marche (6 min) répétés et sur les paramètres hémodynamiques. La survenue d'événements indésirables liés à un surdosage devra faire envisager la diminution des doses d'époprosténol. - <u>Modalités et conditions d'augmentation de la dose lors de la perfusion au long cours</u> : les symptômes de l'HTAP peuvent revenir graduellement en cours de traitement. En général, ils répondent bien à de faibles augmentations de dose d'époprosténol. Lorsque les signes se majorent, la dose perfusée sera augmentée par paliers de 1 ng/kg/min en respectant des intervalles de temps suffisamment longs (1 à 4 semaines) pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Les débits de perfusion doivent être réévalués à intervalles réguliers. A titre indicatif, lors des essais cliniques, l'augmentation de la dose a été en moyenne de 1 ng/kg/min par mois, mais la variabilité était considérable. - <u>Modalités et conditions de diminution de la dose lors de la perfusion au long cours</u> : la survenue de signes cliniques témoignant d'un surdosage ou d'une élévation trop importante du débit cardiaque (dyspnée, fatigue, perte de poids, tachycardie, vomissements...) peut obliger à réduire la dose d'époprosténol perfusé. Ce phénomène disparaît parfois sans ajustement de posologie et il est souvent difficile de différencier ces symptômes de signes évoquant une insuffisance de traitement, d'où la nécessité d'une surveillance clinique et hémodynamique. La diminution de dose doit se faire progressivement, par paliers de 2 ng/kg/min, toutes les 15 minutes ou plus, jusqu'à disparition des effets limitants en rapport avec la dose administrée. L'interruption brusque de la perfusion d'époprosténol ou une réduction importante et/ou brutale du débit de perfusion doivent être évitées en raison du risque de survenue d'un effet rebond pouvant menacer le pronostic vital. <u>Utilisation chez le sujet âgé, chez l'enfant, mode d'administration (Cf. RCP) »</u>	
--	---	--

REMODYLIN	« REMODYLIN s'administre en perfusion sous-cutanée continue. Le traitement sera instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire. Chez l'adulte : Initiation du traitement chez les patients non traités antérieurement par prostacyclines : Le traitement sera instauré sous surveillance médicale intensive dans une structure médicale avec possibilité d'assurer des soins de réanimation. Le débit de perfusion préconisé pour la mise en route du traitement est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée le débit de perfusion sera réduit à 0,625 ng/kg/min. Ajustements de la posologie : Le débit de la perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par palier de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine. La posologie sera ajustée individuellement et sous contrôle médical de façon à atteindre pour le traitement au long cours la dose assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour le patient. Dans les principaux essais d'une durée de 12 semaines l'efficacité n'était maintenue qu'avec une augmentation de la dose 3 à 4 fois par mois en moyenne. L'objectif recherché par l'adaptation au long cours de la posologie est d'établir la dose avec laquelle une amélioration des symptômes d'HTAP est obtenue tout en minimisant les effets pharmacodynamiques excessifs. Les effets indésirables tels que flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées sont en général dépendants de la dose de tréprostinil administrée. Ils peuvent disparaître avec la poursuite du traitement, mais s'ils persistent ou sont intolérables pour le patient, le débit de perfusion devra être réduit pour diminuer leur intensité. Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les doses moyennes atteintes ont été de 26 ng/kg/min après 12 mois de traitement, 36 ng/kg/min après 24 mois et de 42 ng/kg/min après 48 mois. Pour les populations à risque, les patients âgés, les enfants et adolescents, cf RCP.»	« La décision d'entreprendre un traitement par REMODYLIN doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue pendant une période prolongée. Ainsi il conviendra d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et à surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure. Le tréprostinil est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Chez les sujets ayant une pression artérielle systémique basse, le traitement par tréprostinil peut majorer le risque d'hypotension. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez des patients ayant une pression artérielle systolique inférieure à 85 mmHg. Le bénéfice du traitement par REMODYLIN n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'HTAP (stade IV de la classification de NYHA).»
VOLIBRIS	« Le traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. VOLIBRIS doit être administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour. Il est recommandé que le comprimé soit avalé en entier, pendant ou en dehors des repas. Une efficacité supplémentaire a pu être observée sur les symptômes lorsque VOLIBRIS était utilisé à la dose de 10 mg par jour chez les patients en classe fonctionnelle OMS III, toutefois une augmentation des oedèmes périphériques était également observée chez ces patients. Le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique peut nécessiter la prise de VOLIBRIS dosé à 10 mg pour une efficacité optimale. Chez ces patients la dose de 5 mg doit être bien tolérée, avant d'envisager une augmentation de la dose de VOLIBRIS à 10 mg. Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de VOLIBRIS n'est pas	Sans objet

	associée à un effet rebond avec aggravation de l'HTAP. Utilisation chez le sujet âgé, chez l'enfant, chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique cf. RCP. »	
TRACLEER	Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. Chez les adultes, le traitement par TRACLEER sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de TRACLEER était augmentée au dessus de 2mg/kg deux fois par jour. Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg par rapport à 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants.	Les aminotransférases hépatiques sériques seront dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. De plus, un dosage sérique des aminotransférases doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie. En cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique, l'administration de TRACLEER doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris.
REVATIO	« REVATIO est destiné à la voie orale. Le traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de détérioration de l'état clinique malgré le traitement par REVATIO, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. <u>Utilisation chez l'adulte :</u> La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les comprimés doivent être pris approximativement toutes les 6 à 8 heures avec ou sans nourriture. <u>Utilisation chez le sujet âgé, chez l'enfant et l'adolescent,, cf. RCP. »</u>	Sans objet
ADCIRCA	« 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. <u>Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, chez l'enfant et l'adolescent (cf RCP)</u>	Sans objet

Annexe 2 : Résultats de la recherche bibliographique

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE			
Recommandations		janv. 2000 – juil. 2010	72
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/ti OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/de		
ET			
Etape 2	(guideline* OR recommendation*)/ti OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference, NIH OR consensus development conference)/dt OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti,ab OR consensus/ti		
Epidemiologie		janv. 2000 – juil. 2010	109
Etape 1			
ET			
Etape 3	(hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/epidemiology/de OR (epidemiol* OR prevalence OR incidence)/ti OR (prevalence OR incidence OR registries OR data collection OR health surveys OR incidence maladie OR registre OR register OR health survey)/de		
ET			
Etape 4	(France OR french OR europ*)/ti,ab OR (Europe OR France)/de OR France/lieu_publication		
Histoire naturelle		janv. 2000 – juil. 2010	61
Etape 1			
ET			
Etape 5	(natural history OR histoire naturelle)/ti,ab OR (course OR progression)/ti OR (disease progression OR age factors OR histoire naturelle)/de		
Traitement de l'HTAP par AMBRISANTAN			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	12

Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 6	ambrisentan/ti,ab OR ambrisentan/de OR volibris/ti,ab		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	59
Etape 1 ET Etape 6			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	37
Etape 1 ET Etape 6			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	173
Etape 1 ET Etape 6			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	2
Etape 1 ET Etape 6			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	24
Etape 1 ET Etape 6			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet*		

	secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR evenement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR ambrisentan/drug toxicity/de OR ambrisentan/adverse drug reaction/de		
Traitement de l'HTAP par BOSENTAN			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	24
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 13	bosentan/ti,ab OR bosentan/de OR tracleer/ti,ab		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic* review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	168
Etape 1 ET Etape 13			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	89
Etape 1 ET Etape 13			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	237
Etape 1 ET Etape 13			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		

Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	57
Etape 1 ET Etape 13			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	65
Etape 1 ET Etape 13			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR événement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR bosentan/drug toxicity/de OR bosentan/adverse drug reaction/de		
Traitement de l'HTAP par EPOPROSTENOL			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	13
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 14	epoprostenol/ti,ab OR epoprostenol/de OR flolan/ti,ab OR prostacyclin/de		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic* review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	126
Etape 1 ET Etape 14			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	78
Etape 1 ET Etape 14			
ET			

Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	130
Etape 1 ET Etape 14			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	79
Etape 1 ET Etape 14			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	90
Etape 1 ET Etape 14			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR evenement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR prostacyclin/drug toxicity/de OR prostacyclin/adverse drug reaction/de OR epoprostenol/adverse effects/de		
Traitement de l'HTAP par ILOPROST			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	6
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 15	iloprost/ti,ab OR ciloprost/ti,ab OR iloprost/de OR ventavis/ti,ab		
ET			

Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	111
Etape 1 ET Etape 15			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	50
Etape 1 ET Etape 15			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	189
Etape 1 ET Etape 15			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	38
Etape 1 ET Etape 15			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	72
Etape 1 ET Etape 15			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR événement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR iloprost/drug toxicity/de OR iloprost/adverse drug reaction/de OR iloprost/adverse effects/de		

Traitement de l'HTAP par SILDENAFIL			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	13
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 16	sildenafil/ti,ab OR sildenafil/de OR revatio/ti,ab		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta- analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic* review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	105
Etape 1 ET Etape 16			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	62
Etape 1 ET Etape 16			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	85
Etape 1 ET Etape 16			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	30
Etape 1 ET Etape 16			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal		

	stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	110
Etape 1 ET Etape 16			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR evenement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR sildenafil/drug toxicity/de OR sildenafil/adverse drug reaction/de OR vasodilator agents/adverse effects/de OR phosphodiesterase inhibitors/adverse effects/de		
Traitement de l'HTAP par SITAXENTAN			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	17
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 17	sitaxentan/ti,ab OR sitaxsentan/ti,ab OR sitaxsentan/de OR thelin/ti,ab		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic* review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	44
Etape 1 ET Etape 17			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	46
Etape 1 ET Etape 17			

ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	94
Etape 1 ET Etape 17			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	18
Etape 1 ET Etape 17			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	11
Etape 1 ET Etape 17			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR evenement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR sitaxsentan/drug toxicity/de OR sitaxsentan/adverse drug reaction/de		
Traitement de l'HTAP par TADALAFIL			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	5
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 18	tadalafil/ti,ab OR tadalafil/de OR cialis/ti,ab		
ET			

Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	47
Etape 1 ET Etape 18			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	19
Etape 1 ET Etape 18			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	83
Etape 1 ET Etape 18			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	5
Etape 1 ET Etape 18			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		
Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	9
Etape 1 ET Etape 18			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR événement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR tadalafil/drug toxicity/de OR tadalafil/adverse drug reaction/de		

Traitement de l'HTAP par UNIPROST			
Meta-analyses / Revues systématiques		janv. 2000 – juil. 2010	5
Etape 1	(pulmonary hypertension OR hypertension pulmonaire)/titre OR (hypertension, pulmonary OR pulmonary hypertension)/descripteur		
ET			
Etape 19	uniprost/ti,ab OR treprostinil/ti,ab OR uniprost/de OR remodulin/ti,ab		
ET			
Etape 7	metaanalys*/ti OR meta analys*/ti OR meta-analysis as topic/de OR meta- analysis/de OR metaanalysis/de OR meta-analysis/dt OR systematic* review*/ti,ab OR systematic review/de		
Autres revues de la littérature		janv. 2000 – juil. 2010	35
Etape 1 ET Etape 19			
ET			
Etape 8	review/ti OR review/dt		
Essais contrôlés randomisés		janv. 2000 – juil. 2010	28
Etape 1 ET Etape 19			
ET			
Etape 9	controlled clinical trials as topic/de OR controlled therapeutic trial/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR single-blind method/de OR single blind procedure/de OR double-blind method/de OR double blind procedure/de OR double blind study/de OR randomized controlled trial/ dt OR controlled clinical trial/dt OR random allocation/de OR randomization/de OR random*/ti		
Autres essais cliniques		janv. 2000 – juil. 2010	45
Etape 1 ET Etape 19			
ET			
Etape 10	cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR crossover study/de OR clinical trial/de OR clinical trials as topic/de OR clinical trial/dt		
Etudes de cohorte		janv. 2000 – juil. 2010	11
Etape 1 ET Etape 19			
ET			
Etape 11	cohort stud*/de OR cohort stud*/ti OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR follow up study/de OR prospective stud*/de		

Tolérance		janv. 2000 – juil. 2010	25
Etape 1 ET Etape 19			
ET			
Etape 12	safe*/ti OR unsafe*/ti,ab OR complication*/ti OR tolerance/ti OR adverse effect*/ti,ab OR adverse event*/ti,ab OR side effect*/ti,ab OR effet* secondaire*/ti,ab OR effet* indésirable*/ti,ab OR evenement* indésirable*/ti,ab OR securite/ti,ab OR iatrogen*/ti,ab OR innocuit*/ti,ab OR iatrogenic disease/de OR iatrogenic/de OR pulmonary hypertension/adverse drug reaction/de OR pulmonary hypertension/side effect/de OR uniprost/drug toxicity/de OR uniprost/adverse drug reaction/de OR antihypertensive agents/adverse effects/de		