

AVIS DE LA COMMISSION

07 avril 2004

VENTAVIS 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Boîte de 30 ampoules de 2 ml

Laboratoires SCHERING S.A.

iloprost

Liste I

Date de l'AMM : 16 septembre 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en cardiologie

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

iloprost

1.2. Originalité

Analogue de la prostacycline pouvant être administré par inhalation (6 à 9 nébulisations par jour)

1.3. Indication

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III.

1.4. Posologie

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 appareil de nébulisation

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :

Il n'existe actuellement pas d'expérience chez les enfants et les adolescents

Adultes :

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 fonction de l'effet clinique attendu et de la tolérance.

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.

La durée correspondante de la nébulisation dépend de la fréquence respiratoire du patient.

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs offrant des caractéristiques différentes de la nébulisation.

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)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

- B : Sang et organes hématopoïétiques
- 01 : Antithrombotiques
- A : Antithrombotiques
- C : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue
- 11 : Iloprost

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

epoprosténol : FLOLAN, administré par perfusion I.V. continue

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Le bosentan (TRACLEER), administré par voie orale

Le traitement conventionnel de base de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive est représenté par les inhibiteurs calciques, les anticoagulants (AVK), les diurétiques, l'oxygénothérapie, voire les digitaliques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées sont :

- Deux études de phase I et II en ouvert
- Trois études non comparatives ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'iloprost.
- Une étude de suivi, en ouvert, non contrôlée, actuellement en cours, dont le but est d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi d'iloprost.
- Une étude comparative de phase III.
Seule cette dernière étude est pertinente pour quantifier l'efficacité et la tolérance de l'iloprost :

Etude 971203/300180

Objectif: comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par iloprost (n=101) chez des patients présentant une HTAP primitive ou non primitive, par rapport au placebo (n=102)

Méthodologie

- étude randomisée, multicentrique, en double aveugle
- critères d'inclusion: patients présentant un HTAP primitive ou non primitive, stable
- traitement administré : dans le groupe iloprost, la dose quotidienne médiane était de 30 microgrammes/j (extrêmes: 12,5 et 45 µg/jour), répartie en 6 inhalations/jour. Par ailleurs, l'ensemble des patients des deux groupes recevait un traitement de fond pour leur HTAP (anticoagulants, vasodilatateurs, diurétique, oxygène)
- durée de l'étude : 12 semaines

- critère de jugement principal : association de 3 critères :
 - amélioration au test de marche de 6 minutes d'au moins 10%
 - amélioration d'au moins une classe fonctionnelle NYHA
 - absence de signes d'aggravation de l'HTAP, absence de décès

Un patient était jugé répondeur s'il présentait l'ensemble des 3 critères.

Résultats :

- Caractéristiques des patients inclus : parmi les 203 patients inclus, 66 étaient des hommes et 137 des femmes. 108 patients présentaient une HTAP primitive. L'âge moyen des patients était de 52 ans.
- A l'inclusion, les valeurs du test de marche à 6 minutes ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : 332 mètres dans le groupe iloprost, 315 mètres dans le groupe placebo.
- Après 12 semaines de traitement, le résultat du test de marche à 6 minutes a été augmenté d'au moins 10% chez 37,6% des patients du groupe iloprost et chez 25,5% des patients du groupe placebo (différence non significative). La distance parcourue a été augmentée en moyenne de 22 mètres dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo)
- Après 12 semaines de traitement, la classe NYHA a été améliorée chez 26% des patients du groupe iloprost (placebo 15%) et diminuée chez 6,3% des patients (placebo 9%)

	nombre de patients répondeurs au critère principal de jugement		
	iloprost (n=101)	placebo (n=102)	
HTAP primitive / Classe III NYHA	5/34 (14,7%)	2/36 (5,6%)	
HTAP primitive / Classe IV NYHA	6/19 (31,6%)	1/19 (5,3%)	
HTAP non primitive / Classe III NYHA	5/26 (19,2%)	2/24 (8,3%)	
HTAP non primitive / Classe IV NYHA	1/22 (4,5%)	0/23 (0,0%)	
Total	17/101 (16,8%)	5/102 (4,9%)	S

Sur ce critère combiné, le taux de réponses a été de 16,8% dans le groupe iloprost et de 4,9% dans le groupe placebo (p=0,007) Le bénéfice absolu a été de 11,9% avec un nombre de sujets à traiter de 8,4

Conclusion des études :

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 les 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 22 mètres dans le groupe iloprost, alors qu'il a diminué en moyenne de -3,3 mètres dans le groupe placebo. La classe NYHA a été améliorée chez 24,8% des patients dans le groupe iloprost et 12,7% des patients dans le groupe placebo.

Effets indésirables :

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par voie inhalée de l'iloprost, telle qu'une majoration de la toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines. Les effets indésirables très fréquents (> 10%) observés au cours des essais cliniques sont la vasodilatation, l'hypotension systémique et la majoration de la toux. Les effets indésirables fréquents sont les syncopes, les céphalées, le trismus.

Les syncopes peuvent également survenir sous traitement et témoignent d'un manque d'efficacité de celui-ci.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP primitive est une affection rare, d'évolution rapide et grave, mettant en jeu le pronostic vital

Le rapport efficacité /effets indésirables de VENTAVIS est modéré

Les alternatives thérapeutiques existantes dans cette affection sont peu nombreuses

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique

Le service médical rendu par VENTAVIS dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

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 par injection intraveineuse continue n'est pas appropriée. Dans cette population, VENTAVIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II)

Pour les autres patients de l'indication thérapeutique, VENTAVIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à TRACLEER

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement conventionnel de l'HTAP primitive ou idiopathique associe une limitation des activités physiques à un traitement par anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Chez la plupart des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le pronostic a été considérablement amélioré par la mise sur le marché de la prostacycline administrée par voie intraveineuse continue (FLOLAN). Ce traitement est néanmoins contraignant et peut entraîner des risques infectieux liés au système d'administration (cathéter central à demeure).

Le développement de nouveaux vasodilatateurs pulmonaires administrés par voie orale a modifié l'approche thérapeutique, en particulier pour les patients en classe III de la NYHA. Chez ces patients, il semble désormais raisonnable de débiter par un traitement efficace, simple et bien toléré (TRACLEER)

Tout en tenant compte de ses contraintes d'administration, VENTAVIS, prostacycline administrée par voie inhalée, peut être considéré comme une alternative à TRACLEER. Il peut être notamment utilisé en cas de contre-indications ou en cas d'intolérance hépatique sous TRACLEER.

La durée du traitement par VENTAVIS dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Il est à noter que le traitement par iloprost nécessitant le recours à une inhalation toutes les 3 ou 4 heures et donc la proximité d'un nébuliseur adapté, représente une modalité d'administration contraignante. Ces contraintes sont plus importantes que l'administration orale de bosentan, mais moins importantes que les perfusions d'epoprosténol.

4.4. Population cible

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

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

Dans ce cadre, 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 par injection intraveineuse continue n'est pas appropriée. Ils représenteraient environ 10% de cette population, soit au maximum 50 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.