

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

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

B/1

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

B/1

Laboratoires GLAXO SMITH KLINE

époprosténol sodique

Liste I.

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

Date de l'AMM : - initial : 06 mars 1998
 - rectificatif : 13 décembre 2004

Motif de la demande :

- Mise en adéquation de l'indication avec la classification internationale de l'hypertension artérielle pulmonaire (voire paragraphe 1.2.)
- Inscription Collectivités pour l'extension d'indication « hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique. »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Epoprosténol sodique

1.2. Indications :

Indication actuelle :

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).

A titre indicatif, avant d'envisager la mise en route d'un traitement au long cours par Flolan, les patients potentiellement répondeurs aux vasodilatateurs oraux pourront être identifiés par un test de vasodilatation en aigu qui sera, au mieux, réalisé à l'aide du monoxyde d'azote inhalé.

Flolan ne doit être prescrit que dans des services spécialisés en pneumologie disposant d'une unité de soins intensifs et d'une unité d'exploration cardiologique invasive afin d'assurer un bilan spécialisé et la surveillance par une équipe formée à la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et à l'utilisation de Flolan.

N.B. Précédent libellé d'indication :

Flolan est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), de stade clinique 3 ou 4 (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association) lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- *le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire aura été éliminé au préalable ;*
- *au moins l'un des critères hémodynamiques de gravité suivants est présent :*
 - *résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 20 UI/m^2 ,*
 - *index cardiaque (IC) inférieur à $2,5 \text{ l/mn/m}^2$,*
 - *pression de l'oreillette droite (POD) supérieure à 10 mm Hg ,*
 - *saturation veineuse en oxygène (SV02) inférieure à 63% ;*
- *le traitement conventionnel est inefficace (anticoagulants, diurétiques, oxygène, et éventuellement vasodilatateurs oraux chez les patients initialement répondeurs).*

Remarque 1 : à titre indicatif, avant d'envisager la mise en route d'un traitement au long cours par Flolan, les patients potentiellement répondeurs aux vasodilatateurs oraux pourront être identifiés par un test de vasodilatation en aigu qui sera au mieux réalisé à l'aide du monoxyde d'azote par voie inhalée.

Remarque 2 : Flolan ne doit être prescrit que dans des services spécialisés en pneumologie disposant d'une unité de soins intensifs et d'une unité d'exploration cardiologique invasive afin d'assurer un bilan spécialisé et la surveillance par une équipe formée à la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et à l'utilisation du Flolan.

1.3. Posologie

Posologie préconisée chez l'adulte :

- Test de vasodilatation en aigu : Ce test n'a pour 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'ayant pas entraîné de tels effets a été en moyenne de $8,6 \pm 0,3$ ng/kg/min.

- Perfusion continue au long cours : 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.

Dose initiale : 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.

Ajustement des doses perfusées lors du traitement au long cours : 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.

Modalités et conditions d'augmentation de la dose lors de la perfusion au long cours : 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.

Modalités et conditions de diminution de la dose lors de la perfusion au long cours : 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.

Utilisation chez le sujet âgé :

Les études cliniques menées avec Flolan n'ont pas inclus un effectif suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer si, chez eux, l'efficacité et la tolérance de Flolan différaient de celles observées chez des sujets plus jeunes.

Néanmoins, dans cette population, le choix d'une posologie doit être prudent, en raison d'un plus grand risque de dysfonctionnement hépatique, rénal, cardiaque, ainsi que de pathologies ou de traitements associés.

Chez l'enfant : en l'absence de donnée suffisante concernant le traitement de l'HTAP de l'enfant par Flolan, il appartient au médecin de peser le bénéfice escompté du traitement par Flolan et le risque encouru par le patient en l'absence de ce traitement.

Chez le nouveau né : en l'absence de donnée suffisante concernant le traitement du nouveau né par Flolan, il appartient au médecin de peser le bénéfice escompté de Flolan face au risque encouru par le patient en l'absence de ce traitement et aux alternatives thérapeutiques existantes.

Mode d'administration :

Perfusion intraveineuse. Pour une perfusion intraveineuse au long cours, Flolan sera administré via un cathéter central à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

La pompe ambulatoire doit :

- être de petite taille et de faible poids ;
- permettre des ajustements de débit par palier de 1 ng/kg/min ;
- posséder une alarme pour les obstructions, les fins de perfusion et le déchargement de la pile ;
- permettre une précision d'au moins 6 % par rapport au débit programmé ;
- fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile) ; l'intervalle entre les poussées ne doit pas dépasser 3 minutes aux débits utilisés pour l'administration de Flolan.

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.

A titre indicatif, les pompes à perfusion utilisées au cours des essais cliniques ont été les suivantes : CADD-1 HFX 5 100 (Pharmacia Deltec), Walk-Med 410 C (Medfusion, Inc.) et Auto Syringe AS2F (Baxter Healthcare) et Graseby MS32.

Afin d'éviter d'éventuelles interruptions dans l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe de secours et à un matériel pour perfusion intraveineuse.

Les solutions de Flolan ne devant pas être mélangées avec d'autres solutés, un cathéter à plusieurs lumières doit être utilisé si d'autres traitements intraveineux sont administrés régulièrement.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardio-vasculaire
01 : Médicaments en cardiologie
D : Vasodilatateurs en cardiologie

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

FLOLAN est le premier médicament de cette classe indiqué dans l'HTAP associée à une connectivite

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Le bosentan (TRACLEER), administré par voie orale chez les patients souffrant d'HTAP associée à une sclérodermie, en classe fonctionnelle III.

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les données montrant l'efficacité de l'époprosténol dans le traitement de l'HTAP liée à une connectivite sont les suivantes :

- données déposés par le laboratoire : une étude randomisée comparative et plusieurs études non contrôlées. Seuls les résultats de l'étude randomisée comparative seront pris en compte.
- Les résultats de la méta-analyse Cochrane mise à jour le 3 février 2005.

3.1.1. Etude versus le traitement conventionnel dans la sclérodermie :

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.

La plupart des patients étaient des femmes (86%) et faisaient partie des classes fonctionnelles NYHA III et IV (95%). L'âge moyen était de 54 ans. L'ancienneté de la sclérodermie était de 7 à 8 ans et le diagnostic d'HTAP remontait à 14 - 15 mois.

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] (estimation selon la méthode de Hodges-Lehmann, $p < 0.01$).

Les paramètres hémodynamiques centraux (pression artérielle pulmonaire, résistance vasculaire pulmonaire, pression auriculaire droite, index cardiaque) ont été significativement améliorés dans le groupe époprosténol par rapport au début du traitement, alors qu'une tendance à la dégradation était observée dans le groupe traitement conventionnel seul.

La classe NYHA a été améliorée pour 21 (38%) des patients du groupe époprosténol contre aucun dans le groupe témoin.

Quatre patients sont décédés dans le groupe époprosténol et cinq dans le groupe témoin. La différence n'était pas statistiquement significative.

3.1.2. Méta-analyse Cochrane actualisée le 03 février 2005

Selon la méta-analyse Cochrane « *Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults* », quatre études ayant comparé l'administration de prostacycline intraveineuse au traitement conventionnel ont montré une amélioration significative de la distance pouvant être parcourue, des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires et de la classe fonctionnelle NYHA chez les patients ayant reçu la prostacycline. La durée des études a varié de 3 jours à 12 semaines. Les gains en

termes de distance de marche ont été plus importants en cas d'HTAP idiopathique qu'en cas d'HTAP secondaire.

En conclusion, les auteurs considèrent que les prostacyclines administrées par voie intra-veineuse à des doses optimisées par titration, en complément du traitement conventionnel, peuvent améliorer (pour des périodes allant jusqu'à 12 semaines) la capacité à l'effort physique, la classe fonctionnelle NYHA et les paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires. Les patients ayant une HTAP plus grave (sur la base de la classe NYHA) auraient bénéficié le plus de ce type de traitement.

3.2. Effets indésirables

Les événements indésirables qui limitent l'augmentation des doses sont le plus souvent : flush, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, céphalées, douleur de la mâchoire, douleur thoracique, gêne respiratoire, bradycardie, hypotension, étourdissements, sensation de lassitude, anxiété, agitation, nervosité, douleurs des membres inférieurs.

Événements indésirables décrits lors de l'administration au long cours : l'interprétation des événements indésirables est difficile en raison d'une similitude entre les signes cliniques liés aux effets pharmacologiques de l'époprosténol administré par voie intraveineuse et les symptômes cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Les événements indésirables ayant été imputés à l'administration de Flolan ont été : photosensibilité, tachycardie, flush, douleur de la mâchoire, céphalées, diarrhée, nausées et vomissements, syndrome pseudo-grippal, vertiges, anxiété, nervosité, asthénie, sensation de lassitude.

Plusieurs cas de thrombopénie ont été décrits.

Une augmentation de la glycémie a parfois été décrite au cours du traitement.

Chez environ 10 % des patients traités il est décrit des œdèmes des membres inférieurs souvent associés à une ascite dont l'origine n'est pas toujours clairement établie.

Événements indésirables associés au mode d'administration : des infections locales, des douleurs au site d'injection, des occlusions du cathéter et des épisodes de septicémie ont été rapportés.

3.3. Conclusion

Une étude randomisée ayant inclus 111 patients avec HTAP modérée à sévère associée à une sclérodermie a montré une supériorité de la perfusion continue d'époprosténol associé aux traitements conventionnels par rapport aux traitements conventionnels seuls, pendant une période de 12 semaines. Ainsi, la différence entre les deux groupes sur les médianes des tests de marche à 6 minutes retrouvées a été de 108 mètres.

Les résultats de cette étude sont confirmés par la très récente mise à jour de la revue Cochrane qui prend en compte cette étude. Les auteurs de cette revue considèrent que les prostacyclines administrées par voie intra-veineuse à des doses optimisées par titration, en complément du traitement conventionnel, peuvent améliorer (pour des périodes allant jusqu'à 12 semaines) la capacité à l'effort physique, la classe fonctionnelle NYHA et les paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires.

Les études conduites ont montré l'efficacité de FLOLAN uniquement chez les patients souffrant d'HTAP associée à une sclérodermie. On ne dispose pas de preuves quant à l'efficacité de ce médicament dans les maladies non testées (autres connectivites)

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP associée à une connectivite est une affection rare mais très grave, mettant en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité /effets indésirables de FLOLAN dans cette indication est important.

FLOLAN est un médicament qui peut être utilisé en première ou en deuxième intention.

Dans cette nouvelle indication, en plus du traitement conventionnel, il existe une alternative thérapeutique (bosentan), mais seulement chez les patients en classe fonctionnel III souffrant de HTAP suite à une sclérodermie.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique

L'intérêt en termes de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite systémique est une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital. Mais le poids de santé publique induit par cette pathologie est faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique.

D'après les résultats des essais, l'impact attendu pour la spécialité FLOLAN en termes populationnel sur la morbidité et sur la qualité de vie associée à cette pathologie est faible.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité FLOLAN mais cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par FLOLAN dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Dans cette nouvelle indication, FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), dans le cadre de la stratégie thérapeutique telle que définie par la Société Européenne de Cardiologie en 2004.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients atteints d'HTAP de classe III et IV NYHA est aujourd'hui bien codifiée après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2004.

Le développement de 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 par voie orale (TRACLEER)

Chez la plupart des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le pronostic a été considérablement amélioré par la prostacycline administrée par voie intraveineuse continue (FLOLAN).

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. Ainsi, il convient d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure. Les risques inhérents aux cathéters veineux centraux devront être prévenus et il conviendra de prévoir des précautions d'asepsie strictes lors des manipulations.

Le traitement par FLOLAN sera débuté lorsque le diagnostic des pathologies suivantes aura été éliminé au préalable :

- hypertension pulmonaire liée à des pathologies du cœur gauche,
- hypertension pulmonaire secondaire aux maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxémie, hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique chronique.

4.4. Population cible

La population cible correspondant à l'extension de l'indication est représentée par les patients souffrant d'une HTAP associée à une connectivite, de classe fonctionnelle III ou IV.

Le groupe des connectivites comprend principalement la sclérodermie systémique, mais également 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.

- Sclérodermie : parmi les 9 500 patients en France (avis d'expert), environ 12% (ESC, 2004) auraient une HTAP, soit environ 1 150 patients.
- Lupus : parmi environ 50 000 patients atteints (avis d'expert), environ 2,8% (Pan TL. Lupus 2000) auraient une HTAP, soit 1 200 patients.
- Connectivite mixte : parmi environ 2 000 patients atteints (Haas, 1992, Henegar, 2004), 15% (avis d'expert) auraient une HTAP, soit 300 patients.

Le nombre de patients avec HTAP associée à une connectivite seraient ainsi d'environ 2 700.

Les classes fonctionnelles III et IV représenteraient environ 75% de l'ensemble des HTAP (Sanchez, 2003)

Sur ces bases, la population cible de FLOLAN dans cette extension d'indication serait d'environ 2 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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