



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

REMODULIN 1 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)
1 flacon(s) en verre de 20 ml : 368 161-5

REMODULIN 10 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)
1 flacon(s) en verre de 20 ml : 368 164-4

REMODULIN 2,5 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)
1 flacon(s) en verre de 20 ml : 368 162-1

REMODULIN 5 mg/ml, solution pour perfusion (voie sous-cutanée)
1 flacon(s) en verre de 20 ml : 368 163-8

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

tréprostinil 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 : 28/02/2005 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tréprostinil sodique

1.2. Originalité

Analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée continue.

1.3. Indication

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 patients en classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association).

1.4. Posologie

REMOTULIN 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 :

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. Celle-ci pourra être ajustée au cours du traitement au long cours en fonction de l'évolution de l'état clinique du patient et de la tolérance du traitement.

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.

A titre indicatif, au cours des phases de suivi des essais cliniques, la dose moyenne atteinte après 36 mois chez les sujets ayant maintenu le traitement par tréprostinil en perfusion sous-cutanée était de 43 ng/kg/min. La dose maximale administrée au cours des essais cliniques était de 130 ng/kg/min.

Chez l'enfant : les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et adolescents.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

B : Sang et organes hématopoïétiques

01 : Antithrombotiques

A : Antithrombotiques

C : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

epoprosténol : FLOLAN, administré par perfusion I.V. continue
iloprost : VENTAVIS, administré par inhalation (6 à 9 nébulisations par jour)

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

3.1. Efficacité

Deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, versus placebo, ont été réalisées avec REMODULIN (tréprostinil) chez des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) stable.

Ces deux études ont inclus un total de 469 adultes : 270 patients avec une HTAP primitive (134 sous tréprostinil, 136 sous placebo), 90 patients avec une HTAP associée à une connectivite (41 sous tréprostinil, 49 sous placebo) et 109 patients avec une HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droite (58 sous tréprostinil, 51 sous placebo).

A l'inclusion, les valeurs moyennes du test de marche à 6 minutes étaient de 330 ± 82 mètres dans le groupe tréprostinil et de 316 ± 91 mètres dans le groupe placebo.

La dose des traitements était augmentée progressivement au cours des études en fonction des symptômes liés à l'HTAP et de la tolérance clinique. La dose moyenne atteinte au bout de 12 semaines a été de 9,3 ng/kg/min dans le groupe tréprostinil et de 19,1 ng/kg/min dans le groupe placebo.

Résultats :

Après 12 semaines de traitement, sur la population globale des 2 études :

- 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 tréprostinil et de $-21,8 \pm 6,18$ mètres dans le groupe placebo, soit une différence relative entre les groupes tréprostinil et placebo de 19,7 mètres ($p=0,0064$).
- la variation des paramètres hémodynamiques (pression artérielle pulmonaire moyenne, résistance artérielle pulmonaire, résistance vasculaire pulmonaire, index cardiaque ainsi que de la saturation veineuse en oxygène ont été en faveur de REMODULIN par rapport au placebo.
- sur un critère combiné associant l'amélioration du test de marche à 6 minutes d'au moins 10 % par rapport à la valeur basale, l'amélioration d'au moins une classe selon la classification NYHA par rapport à la valeur basale et la non détérioration de l'hypertension pulmonaire ou l'absence de décès intervenant avant la 12^{ème} semaine, le nombre de répondeurs au tréprostinil a été de 15,9 % (37/233) alors qu'il a été de 3,4 % (8/236) dans le groupe placebo.
- L'analyse en sous-groupes a mis en évidence un effet de REMODULIN sur le test de marche à 6 minutes chez les sujets présentant une HTAP primitive ($p=0,043$) mais pas chez ceux présentant une HTAP associée à une sclérodermie ou à une cardiopathie congénitale.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique chez l'enfant atteint d'hypertension pulmonaire.

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, parmi les effets indésirables attribuables à REMODULIN, les plus fréquents ont été locaux : douleur (85 %), réactions locales (83 %) telles que érythème et induration, saignement ou hématomes (21 %) au point d'injection ont été décrits

Les effets suivants ont également été imputables à REMODULIN : céphalées (30 %), diarrhée (22 %), nausées (19 %), douleur de la mâchoire (13 %), rash (12 %), douleurs diffuses (10 %), bouffées vasomotrices principalement du visage et des extrémités (10 %) et œdème des zones de perfusion (8 %).

Au cours des essais cliniques les saignements d'origine digestive ont été plus souvent rapportés sous REMODULIN que sous placebo.

3.3. Conclusion

Deux études cliniques de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle, ont été réalisées avec REMODULIN (tréprostinil) chez des 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 ($p=0,0064$).

Le bénéfice du traitement par REMODULIN sous-cutané n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'hypertension artérielle pulmonaire (stade IV de la classification de NYHA).

Le rapport efficacité/sécurité de REMODULIN n'a pas été étudié dans les hypertensions artérielles pulmonaires associées à un shunt cardiaque gauche-droit, une hypertension portale, une infection VIH.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents attribuables à REMODULIN ont été les effets locaux : douleur (85 %), réactions locales (83 %) telles que érythème et induration au point d'injection. Des saignement ou des hématomes au point d'injection ont également été décrits (21 %).

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 REMODULIN est modéré.

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

Les alternatives thérapeutiques existantes dans cette affection sont peu nombreuses.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Intérêt en termes de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire primitive est une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, mais cette affection dans la population relevant de l'indication de REMODULIN représente un fardeau de santé publique faible.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle qui peut être considérée comme orpheline, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique que REMODULIN pourrait couvrir partiellement.

D'après les résultats des essais et compte tenu des thérapeutiques existantes, l'impact attendu pour la spécialité REMODULIN en termes populationnel sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie associée à cette pathologie ne peut être que très faible (en rapport avec son mode d'administration sous-cutané continu).

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité REMODULIN. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par REMODULIN dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2004 (Cf. paragraphe 4.3.), il semble désormais possible de débiter la prise en charge de l'HTAP primitive en classe III de la NYHA par un traitement efficace, par voie orale (TRACLEER).

Le tréprostinil administré par voie sous-cutanée continue (REMODULIN) peut être considéré, au même titre que l'iloprost par inhalation (VENTAVIS), comme une alternative à TRACLEER. Il peut être notamment utilisé en cas de contre-indications ou en cas d'intolérance hépatique à TRACLEER.

En tenant compte des résultats des études cliniques en termes d'efficacité et de tolérance, du mode d'administration et de la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission de la Transparence considère que REMODULIN partage l'ASMR de VENTAVIS dans le traitement de l'HTAP primitive chez les patients en classe fonctionnelle III.

N.B. Rappel ASMR VENTAVIS (Cf. Avis du 07 avril 2004) :

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 associe une limitation des activités physiques à un traitement par anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

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.

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2004, le tréprostinil administré par voie sous-cutanée continue (REMODULIN) peut être proposé aux patients souffrant d'HTAP de classe III au même titre que VENTAVIS. La décision d'entreprendre un traitement par REMODULIN doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours pendant une période prolongée. Lorsque le passage à un traitement par époprosténol intraveineux est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée sous surveillance médicale attentive.

Chez la plupart des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le pronostic a été considérablement amélioré par la mise à disposition 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).

4.4. Population cible

- L'HTAP primitive est une maladie rare qui touche entre 500 et 600 personnes en France.
- Parmi eux, environ 60% seraient en classe III de la NYHA, soit une population cible d'environ 300 à 360 patients.
- Dans ce cadre, la population susceptible de bénéficier le plus de REMODULIN 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.