

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 avril 2014

REMODULIN 1 mg/ml, solution pour perfusion (voie intraveineuse)
1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34 009 368 161-5 2)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

DCI	tréprostinil sodique
Code ATC (2014)	B01AC21 (prostacycline)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III selon la NYHA (New York Heart Association). »

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire chez les patients en classe fonctionnelle III
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf paragraphe 012.1)
Recommandations	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité REMODULIN 1mg/ml, en administration intraveineuse, dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III (indication de l'AMM)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date (procédure de reconnaissance mutuelle) : 29 mars 2013 AMM conditionnelle associée à un PGR pour la nouvelle voie d'administration par voie intraveineuse
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie.
Classement ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC21 tréprostinil

02 CONTEXTE

Lors de la 1^{ère} demande d'inscription aux Collectivités, REMODULIN, analogue de la prostacycline par voie sous cutanée était indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire HTAP (avis de la CT du 20 juillet 2005). La Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR II (partage de l'ASMR octroyée à VENTAVIS en 2004) dans la population de patients ayant une contre-indication ou une intolérance hépatique au bosentan (TRACLEER) et chez lesquels l'administration de l'époprosténol (FLOLAN) n'était pas appropriée. Pour les autres patients, une ASMR V par rapport à TRACLEER avait été attribuée.

La Commission de la transparence s'est autosaisie en 2010 pour réévaluer le SMR et l'ASMR de l'ensemble des traitements médicamenteux indiqués dans l'HTAP.

Dans son avis de réévaluation du 5 janvier 2011, elle a octroyé à REMODULIN en voie sous cutanée un SMR modéré et une ASMR IV dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.

Cette spécialité est commercialisée en France depuis avril 2006 sous forme de perfusion ambulatoire sous-cutanée sous 4 dosages (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml).

Le laboratoire Bioprojet Pharma sollicite l'inscription d'une nouvelle forme de REMODULIN pour administration par voie intraveineuse pour un seul dosage à 1 mg/ml avec la justification suivante :

« *Bien que permettant une prise en charge simplifiée par rapport aux perfusions intraveineuses, la principale limite de la perfusion sous-cutanée, est constituée par l'apparition d'intolérance au point de perfusion (douleurs, indurations) aboutissant à un arrêt de traitement pour un nombre significatif de patients. L'utilisation du tréprostinil par voie IV est destinée aux patients déjà stabilisés par perfusion sous-cutanée mais ayant des phénomènes locaux intolérables.* »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III¹ selon la NYHA (New York Heart Association). »

04 POSOLOGIE

« Remodulin s'administre en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. **En raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves systémiques, la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé et la perfusion intraveineuse continue ne devra être envisagée que chez des patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.**

Le traitement sera initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Adulte

Initiation du traitement chez les patients non traités antérieurement par prostacyclines :

Le traitement sera initié 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.

Ajustement de la posologie :

Le débit de perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par paliers 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'hypertension artérielle pulmonaire 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.

¹ 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
- 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.

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 42 ng/kg/min après 48 mois.

Pour les patients obèses (excès de poids 30% par rapport au poids idéal théorique), la dose initiale et les augmentations de doses suivantes doivent être basées sur le poids idéal théorique.

Un arrêt ou une diminution brutale de la perfusion de Remodulin peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est donc recommandé de ne pas interrompre la perfusion de Remodulin et de la reprendre dès que possible après une diminution ou une interruption brutale ou accidentelle. Dans ce cas, les modalités pour réinstaurer la perfusion seront déterminées au cas par cas par un personnel qualifié. Dans la majorité des cas, si la durée de l'interruption s'est limitée à quelques heures, la perfusion pourra être reprise avec le même débit. Les interruptions pendant de plus longues périodes peuvent nécessiter une nouvelle phase d'initiation et d'ajustement de la dose.

Sujets âgés

Les études cliniques réalisées avec Remodulin n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse au traitement est différente chez les sujets âgés. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont mis en évidence une diminution de 20% de la clairance plasmatique du tréprostinil chez les sujets âgés. D'une façon générale, en raison de la fréquence d'altération des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques, de maladies intercurrentes ou de traitements médicamenteux associés, la dose doit être adaptée avec la plus grande prudence chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents

Il existe peu de données concernant les patients de moins de 18 ans. 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 aux adolescents.

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique au tréprostinil mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques sur une période déterminée (ASC), augmente de 260% à 510% chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stade A à B de la classification de Child-Pugh). Une diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil allant jusqu'à 80% a été observée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique, la prudence est recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique susceptible d'être à l'origine d'une moindre tolérance et d'une augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Par conséquent, la dose d'initiation de Remodulin sera diminuée à 0,625 ng/kg/min et la plus grande prudence est préconisée à chaque augmentation de dose.

Insuffisance rénale

En l'absence d'étude chez les insuffisants rénaux, les modalités d'emploi chez les sujets présentant une insuffisance rénale ne sont pas établies. Compte tenu de l'excrétion, essentiellement par voie urinaire, du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale afin de prévenir les conséquences délétères liées à une possible augmentation de l'exposition systémique.

Relais par un traitement par époprosténol intraveineux

Lorsque le passage à un traitement par époprosténol par voie intraveineuse est nécessaire, la phase de transition de Remodulin doit être réalisée sous surveillance médicale attentive et adaptée au cas par cas. Le schéma suivant est préconisé à titre indicatif. Dans un premier temps, la perfusion de tréprostinil sera lentement diminuée jusqu'à la limite de 2,5 ng/kg/min. Après maintien pendant une heure minimum à cette nouvelle dose de tréprostinil, le traitement par époprosténol intraveineux pourra être initié à la dose maximale de 2 ng/kg/min. La dose de tréprostinil sera ensuite diminuée à intervalles successifs de 2 heures minimum tout en augmentant progressivement la dose d'époprosténol après avoir maintenu la dose d'initiation pendant une heure minimum.

Mode d'administration

[...]

Perfusion intraveineuse continue

REMODYLIN est administré en perfusion intraveineuse continue par un cathéter veineux central à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

De façon temporaire, il peut également être administré par voie veineuse périphérique en utilisant une veine de gros calibre. **Un risque accru de thrombophlébite est observé en cas de maintien prolongé d'une perfusion veineuse périphérique.**

REMODYLIN doit être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectables ou dans une solution du chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion et sera administré en perfusion continue par un cathéter veineux central à demeure, mis en place chirurgicalement ou, de façon temporaire, par voie veineuse périphérique, à l'aide d'une pompe pour perfusion intraveineuse.

Instruction des patients traités par perfusion intraveineuse continue :

Il convient de s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise entièrement la manipulation et le fonctionnement du dispositif de perfusion qu'il utilise. Le patient devra donc recevoir les instructions adaptées de façon personnalisée, et être assisté par le personnel soignant jusqu'à ce qu'il soit entièrement apte à changer les dispositifs de perfusion, modifier le débit/la dose selon la prescription, et gérer la situation en cas de déclenchement des alarmes de la pompe. Il devra également recevoir toute l'instruction nécessaire pour la préparation de la solution diluée, le remplissage du réservoir de la pompe, le branchement et l'amorçage du circuit de perfusion dans les conditions d'hygiène et d'asepsie rigoureuses. Une documentation relative à l'utilisation de la pompe devra lui être transmise soit par la notice explicative du fabricant de la pompe soit sous la forme de conseils spécifiques rédigés par le médecin prescripteur. La documentation doit retranscrire l'ensemble des manipulations de pratique courante pour l'administration du médicament, les gestes adaptés pour parer à la survenue d'une obstruction du système de perfusion ou autres dysfonctionnements signalés par les alarmes de la pompe ainsi que les coordonnées de la personne à contacter en cas d'urgence.

Mesures de minimisation du risque d'infections systémiques induites par le cathéter :

Une attention particulière doit être portée aux recommandations (voir rubrique 4.4 du RCP) et qui visent à réduire le risque d'infections systémiques induites par le cathéter chez les patients traités par REMODYLIN en perfusion intraveineuse. Ces informations sont issues des recommandations actuellement en vigueur pour l'amélioration des pratiques et la prévention des infections systémiques par cathéter (cf RCP). »

05 BESOIN 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 traitement².

La stratégie thérapeutique recommandée par la Commission de la transparence dans ces avis retrouvée dans la littérature^{3, 4, 5} et actualisée en décembre 2013⁶ est la suivante :

² 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, 27 : 141-150

³ 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.

Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Chez les patients atteints d'HTAP en particulier de classe fonctionnelle 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
- par voie sous-cutanée continue le tréprosténol (REMODULIN), qui peut être proposé au même titre que l'iloprost (VENTAVIS). La décision d'entreprendre un traitement par tréprosténol doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours.
- en perfusion continue intraveineuse 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 (bosentan), VOLIBRIS (ambrisentan), ADCIRCA (tadalafil) et REVATIO (sildénafil) sont indiquées dans la prise en charge de l'HTAP des patients de classe fonctionnelle II.

De nouvelles molécules ont obtenu une AMM (macitentan) ou sont en cours d'octroi d'une AMM (riociguat) dans la prise en charge de l'HTAP et sont en cours d'évaluation.

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.

Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV, le traitement par prostacycline intraveineuse (époprosténol) apporte une amélioration significative des paramètres fonctionnels et hémodynamiques. Les résultats obtenus avec l'iloprost sont malheureusement assez décevants⁷. 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. Cependant, le tréprosténol, qui s'administre par voie sous-cutanée, 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% à 40% des cas.

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 1^{ère} intention bien qu'elles aient l'AMM chez ce type de patients mais sont administrées après échec des traitements oraux. En pratique, s'il y a échappement au traitement oral (principalement par bosentan), l'époprosténol est administré directement sans passer par l'iloprost ou le tréprosténol qui sont peu utilisés en pratique.

Plusieurs études ouvertes suggèrent que l'association de molécules indiquées dans l'HTAP 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

⁴ Avran Goldberg. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. Cardiology in Review 2010 ;18: 85-88

⁵ Joe R.Anderson et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Cardiology in Review 2010 ; 18 : 148-162

⁶ Galie n. et al. Updated treatment algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology JACC Vol.62, No 25, Suppl D, December 24, 2013:D60-72

⁷ D. Montani et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. AMC pratique. N°179. Juin 2009

demeurent encore limitées et la place des bithérapies reste à préciser, notamment le choix de l'association thérapeutique et le moment optimal pour la débiter² par des essais répondant aux exigences méthodologiques actuelles⁸.

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 terme⁹ ou de données en cours d'évaluation. 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...)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Il s'agit des prostacyclines indiquées après échec des traitements oraux chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III.

06.1. Médicaments

DCI	CPT* identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
iloprost inhalation (nébulisation)	Oui	VENTAVIS (Bayer Santé)	5 janvier 2011 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	modéré	ASMR IV	Oui Agrément aux collectivités
tréprostinil perfusion SC		REMODULIN (Bioprojet)				
époprosténol voie IV (cathéter central)		FLOLAN (GSK)		important	ASMR II compte tenu notamment de l'effet connu et démonstré sur la survie	

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2. Autres technologies de santé

En cas de pathologie réfractaire à tout agent pharmacologique, le patient est évalué pour un éventuel recours chirurgical : atrioseptostomie ou transplantation cardio-pulmonaire.

Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

⁸ Teena Abraham and al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Pharmacotherapy 2010; 30 : 390-404

⁹ 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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

REMOTULIN pour administration par voie intraveineuse a obtenu une AMM aux USA en 2004 et en 2011 dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne (excepté en Irlande, en Espagne et au Royaume-Uni où il dispose d'un statut à usage compassionnel).

En Europe, la prise en charge par les systèmes d'assurance maladie est en cours d'évaluation¹⁰.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas déposé à l'appui de sa demande de données cliniques permettant d'apprécier l'efficacité de REMOTULIN en administration intraveineuse.

Le RCP précise que les administrations sous-cutanée et intraveineuse du REMOTULIN se sont montrées bioéquivalentes à l'état d'équilibre avec une dose de 10 ng/kg/min en termes d'aire sous la courbe et de concentrations plasmatiques maximales.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues du RCP

Ces données, pour l'administration intraveineuse, se réfèrent à celles existantes pour la voie d'administration sous-cutanée.

« Troubles du système nerveux : très fréquents : céphalées, fréquents : sensations vertigineuses

Troubles cardiovasculaires : très fréquents : vasodilatation, fréquents : hypotension

Troubles gastro-intestinaux : très fréquents : diarrhées, nausées

Troubles cutanés et sous-cutanés : très fréquents : éruptions cutanées, fréquents : prurit

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et osseux : très fréquents : douleur de la mâchoire

Troubles généraux et troubles locaux au site de perfusion : très fréquents : douleurs au site de perfusion, réaction locale au site de perfusion, saignement ou hématome, fréquents : œdème.

Evénements indésirables liés au système d'administration par voie intraveineuse :

Les événements suivants ont été identifiés depuis la commercialisation de REMOTULIN. Ces effets étant issus de notifications spontanées, leur fréquence relative sur l'ensemble de la population traitée ne peut être déterminée avec certitude.

Ces effets indésirables sont : thrombophlébite en cas de perfusion par voie intraveineuse périphérique, infection systémique, septicémie et bactériémie liées au cathéter veineux central, infection locale et abcès au site d'injection de la perfusion sous-cutanée, thrombocytopénie, saignement au site d'injection de la perfusion, douleurs osseuses.

Une étude rétrospective a été réalisée par les CDC (Centers for Disease Control) dans sept centres aux États-Unis qui utilisaient REMOTULIN par voie intraveineuse pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les résultats de cette étude ont retrouvé un taux d'incidence des infections systémiques liées au cathéter de 1,10 événement pour 1 000 jours-cathéter. Compte tenu du risque de contamination par un large spectre de germes Gram négatif ou Gram positif avec REMOTULIN solution diluée administrée par voie veineuse centrale au long cours, le mode d'administration en perfusion continue de REMOTULIN non dilué par voie sous-cutanée doit être privilégié.

De plus, des cas d'éruptions cutanées généralisées, de type maculaire ou papulaire, ainsi que des cas de cellulites ont été rapportés de façon peu fréquente. »

¹⁰ REMOTULIN est pris en charge à l'heure actuelle en Allemagne et aux Pays Bas.

8.2.2 Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire s'est engagé à mettre en place des mesures de gestion et de minimisation du risque, incluant notamment un programme d'information du personnel soignant et des patients sur les bonnes pratiques de préparation et d'administration de la solution diluée de REMODULIN et les mesures de pharmacovigilance spécifiques pour la surveillance du risque d'infection systémique ou sur cathéter avec REMODULIN.

09 RESUME & DISCUSSION

On ne dispose pas de données cliniques étayant l'efficacité et la tolérance de l'administration par voie intraveineuse de REMODULIN.

Une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo destinée à évaluer cette nouvelle voie d'administration a été interrompue après le recrutement de 45 patients sur les 126 prévus au protocole, en raison de nombreux problèmes de tolérance.

Les seules données disponibles et évaluées par la Commission sont celles relatives à la voie d'administration sous-cutanée.

Une méta-analyse¹¹ 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 de la prostacycline administrée par voie intraveineuse, éproprosténol, (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, pour la plupart, de courte durée et ont inclus un faible nombre de patients. Le bénéfice symptomatique est modeste et basé sur un critère intermédiaire, excepté pour la spécialité FLOLAN pour laquelle une démonstration sur la survie est connue et établie dans des études contrôlées.

L'efficacité des différentes prostacyclines est variable. En l'absence d'études comparatives entre ces différentes molécules, aucune ne peut être préférentiellement recommandée¹². Cependant, la spécialité FLOLAN est considérée dans la pratique comme la prostacycline de référence du fait de son efficacité symptomatique et de la démonstration de son effet sur la survie.

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 traitements³. Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces différents traitements est difficilement appréciable.

Il n'a pas été démontré que les traitements de l'HTAP actuellement disponibles, à l'exception du FLOLAN, réduisaient la mortalité ou retardaient l'évolution de la maladie. Le bénéfice symptomatique est modeste, basé sur des critères intermédiaires.

Pour REMODULIN par voie sous cutanée, il existe des données à long terme avec un impact positif sur la survie mais ces données sont d'un niveau de preuve limité^{13,14}. Il n'y a pas de données sur le délai d'aggravation clinique, critère d'évaluation clinique plus pertinent.

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 8% des patients². Cette intolérance est dépendante de la dose. En pratique, la dose utilisée peut être réduite mais être parfois insuffisante.

¹¹ Paramothayan NS and al. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. Cochrane database of systematic reviews 2005, Issue 2.

¹² Kamal K. Mubarak. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory Medicine 2010; 104: 9-21

¹³ I.Lang and Coll. Efficacy of Long-term Subcutaneous Trepostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. Chest 2006;129: 1636-1643

¹⁴ R.J.Barst and Coll. Long-term Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Subcutaneous Trepostinil. European Respiratory Journal 2006; 28; 1195-1203.

Il faut souligner néanmoins qu'en pratique, avec les protocoles antidouleur mis au point récemment avec les professionnels de santé, par le laboratoire Bioprojet, et qui sont à utiliser systématiquement, l'intolérance locale serait beaucoup moins fréquente.

Selon le RCP, *rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi*, « la décision d'entreprendre un traitement par REMODULIN doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion 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 bénéfice du traitement par REMODULIN n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'hypertension artérielle pulmonaire (stade IV de la classification fonctionnelle 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. »

Il convient de s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise entièrement la manipulation et le fonctionnement du dispositif de perfusion qu'il utilise.

Une attention particulière doit être portée aux recommandations (voir rubrique 4.4 du RCP) et qui visent à réduire le risque d'infections systémiques induites par le cathéter chez les patients traités par REMODULIN en perfusion intraveineuse. Ainsi, en raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves systémiques, la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé et la perfusion intraveineuse continue ne devra être envisagée que chez des patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.

Le laboratoire ne sollicite l'inscription que pour un seul dosage à 1 mg/ml qui est le plus faible et le moins utilisé d'après les données de ventes à l'hôpital pour l'année 2013 pour la voie sous-cutanée¹⁵. Pour les patients traités à des doses élevées, le relais éventuel par cette présentation n'est pas justifié.

En pratique, au vu des alternatives existantes (l'époprostenol - FLOLAN et génériques) cette présentation IV de tréprostinil ne vient pas répondre à un besoin (avis d'experts).

010 PROGRAMME D'ETUDES

Un essai, évaluant une forme orale de tréprostinil, est actuellement en cours.

011 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Sans objet (cf paragraphe 012.1)

¹⁵ Données d'utilisation de REMODULIN administré par voie SC à l'hôpital (données GERS – unités vendues en 2013) : 191 flacons pour REMODULIN 1 mg/ml, 627 pour REMODULIN 2,5 mg/ml, 605 pour REMODULIN 5 mg/ml, 317 pour REMODULIN 10 mg/ml.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1. 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 III⁷.

► REMODULIN 1 mg/ml, en administration intraveineuse, entrerait dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► En l'absence de données cliniques, son efficacité ne peut être établie et son utilisation exposerait à une augmentation du risque infectieux (infections systémiques, bactériémie, septicémie,...) lié à sa voie d'administration. Le RCP précise bien que la voie sous-cutanée doit être privilégiée. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un bénéfice clinique pour les patients.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de REMODULIN 1mg/ml, pour administration intraveineuse, ne peut être qualifié.

► En pratique, les praticiens spécialisés dans la prise en charge de l'HTAP n'ont pas besoin de cette nouvelle voie d'administration, notamment au vu des effets indésirables graves, car ils disposent déjà d'une prostacycline par voie intraveineuse, l'époprostenol (FLOLAN) et ses génériques.

Face aux arrêts de traitements de REMODULIN en voie sous-cutanée pour intolérance, l'époprostenol est prescrit¹⁶. Il est aussi fréquemment administré directement aux patients sans essayer REMODULIN par voie sous-cutanée car l'époprostenol est plus efficace et son usage est largement connu et établi. Ainsi, REMODULIN pour administration par voie intraveineuse n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il est rappelé que la mise en place du traitement de l'HTAP, l'éducation du patient et le suivi doivent être réalisés par le centre de référence ou dans un centre de compétences du réseau français de l'HTAP qui a l'expertise de ce type de traitement.

► Intérêt de santé publique :

Bien que l'hypertension artérielle pulmonaire soit une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le poids en termes 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 est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁷.

Compte tenu de l'absence de données permettant de documenter notamment l'impact sur la progression de la maladie, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, associées à cette pathologie par un traitement par REMODULIN par voie intraveineuse.

Il n'est donc pas attendu d'impact de cette spécialité sur la santé publique.

¹⁶ En général les patients sont déjà sous multi-thérapies orales quand il y a recours aux prostacyclines.

¹⁷ Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REMODULIN, 1mg/ml en administration intraveineuse, dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire chez les patients en classe fonctionnelle III, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

012.2. Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

013 POPULATION CIBLE

Sans objet.

014 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité REMODULIN 1mg/ml, en administration intraveineuse, dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III (indication de l'AMM).