

INDICATION AMM

- 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) (A).

- **Administration voie sous-cutanée**

AMM par reconnaissance mutuelle

■ 28/02/2005

Avis HAS/CT

■ 20/07/2005, [05/01/2011](#)

→ SMR modéré, ASMR IV (mineure)

Pertinence scientifique :

► **Etude de phase III** (Simoneau G. et al. 2002), randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Remodulin® *versus* placebo, sur une durée de 12 semaines, chez des patients atteints d'HTAP (n=470). **Résultats** : amélioration de la capacité à l'exercice, avec un effet de Remodulin® sur le test de marche à 6 minutes avec un différence *versus* placebo de 16 mètres (p = 0,006) ; amélioration des symptômes de dyspnée, hypertension artérielle pulmonaire et hémodynamiques. **Tolérance** = l'EI le plus fréquent était la douleur au point d'injection (85%). 3 patients traités par treprostinil ont présenté un épisode hémorragique intestinal.

► **HAS - Réévaluation des traitements de l'HTAP (01/2011)**

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Barst RJ et al, 1996, 2006 ; Galie N et al, 2009, 2013 ; Humbert M et al, 2006, 2010 ; Kamal K et al, 2010 ; ; Lang I et al, 2006 ; Macchia A et al, 2007, 2010 ; Paramothayan NS et al, 2005 ; Ryerson CJ et al, 2010 .

- **Administration voie intraveineuse**

AMM par reconnaissance mutuelle

■ 29/03/2013 (AMM conditionnelle)

Avis HAS/CT

■ [02/04/2014](#)

→ **SMR insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. **Avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité Remodulin® 1mg/ml (IV).

- Le rapport efficacité/effets indésirables de Remodulin® 1mg/ml IV, ne peut être qualifié (absence de données cliniques ; augmentation du risque infectieux (infections systémiques, bactériémie, septicémie,...), absence d'arguments en faveur d'un bénéfice clinique pour les patients)

- Absence de place dans la stratégie thérapeutique : 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**. En cas d'arrêts de traitements de Remodulin® en voie SC pour intolérance, l'époprostenol est prescrit. Il est aussi fréquemment administré directement aux patients sans essayer Remodulin® par voie SC car l'époprostenol est plus efficace et son usage est largement connu et établi.

- 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.

RCP : *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 treprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.*

Pertinence scientifique :

► **Etude de phase III** (Hiremath J et al. 2010), randomisée, en double aveugle, *versus* placebo, destinée à évaluer cette nouvelle voie d'administration, interrompue après le recrutement de 45 patients sur les 126 prévus au protocole, en raison de nombreux événements indésirables.

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Anderson JR et al, 2010 ; Goldberg A et al, 2010 ; Hiremath J et al. 2010 ; Mc Laughlin et al, 2009 ; Montani D et al, 2009 ; Teena A et al, 2010.

SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES ^{ET/OU} CONTRE INDIQUEES

- HTAP de classe fonctionnelle I de la classification NYHA

Situation non acceptable ■ RBU HTAP Remodulin® – Juillet 2007

Dans cette situation le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison de l'absence de justification à traiter par vasodilatateurs des patients répondant aux critères de la classe fonctionnelle I de la classification NYHA.

- HTAP peu sévère (PAPm < 35 mmHg) des maladies respiratoires chroniques (broncho-pneumopathies chroniques obstructives, fibroses pulmonaires, syndromes d'apnée du sommeil, hypoventilations alvéolaires, sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, etc.)

Situation non acceptable ■ RBU HTAP Remodulin® – Juillet 2007

Dans cette situation le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison de l'absence de justification à traiter par vasodilatateurs des patients ayant une HTAP peu sévère, telle définie.

- HTAP des cardiopathies gauches (HTAP post-capillaire)

Situation non acceptable ■ RBU HTAP Remodulin® – Juillet 2007

Dans cette situation le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison du risque de survenue d'un œdème aigu du poumon lié à l'administration d'un vasodilatateur.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISEE

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

- *Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;*
- *Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;*
- *Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)*

- HTAP associée à une connectivite, classe NYHA III (B)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

Pertinence scientifique :

► **Etude de phase III** (Simoneau G. et al. 2002), randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Remodulin® *versus* placebo chez des patients atteints d'HTAP (n=470) dont des patients atteints d'HTAP associés à une connectivite (n=90 ; 41 vs 49). Résultats de l'analyse en sous groupe (Oudiz RJ. et al. 2004)(n = 90) :

- **Capacité physique** : absence de différence significative entre les 2 groupes sur la distance parcourue lors du test de marche en 6 minutes (variation médiane de + 10 m *versus* 0 m. dans le groupe placebo ; p = 0,055) ; absence de différence significative sur le score de dyspnée de Borg avec -0.6 ±0.5 et +0.2 ± 0.5 respectivement.

- **Scores hémodynamiques** : amélioration significative de l'index cardiaque sous treprostinil vs placebo (0.2 ± 0.1 vs -0.1 ± 0.1 L/min/m² ; p=0.007) et de l'index de résistance vasculaire pulmonaire (-4 ± 2 vs 1 ± 1 U* m² ; p=0.006). Absence de différence significative sur le rythme cardiaque (0 ± 2 vs -4 ± 2 battements/min), sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (-3 ± 1 vs -1 ± 1 mmHg ; p=0.095), sur la pression auriculaire droite moyenne (-2 ± 1 vs 1 ± 1 mmHg ; p=0.056), sur la pression capillaire pulmonaire moyenne (-1 ± 1 vs 1 ± 1 mmHg), sur la pression artérielle systémique moyenne (-1 ± 2 vs -3 ± 2 mmHg), sur la saturation en oxygène du sang veineux mêlé ($0 \pm 2\%$ vs $-3 \pm 2\%$), ni sur la saturation en oxygène du sang artériel ($0 \pm 1\%$ vs $0 \pm 1\%$).

- **Qualité de vie** : amélioration du score au Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire dans la dimension physique : -5.6 ± 1.8 vs -1.1 ± 1.5 respectivement pour les patients sous treprostinil et sous placebo (p=0.075).

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Simoneau G. et al. 2002 ; Oudiz RJ. et al. 2004 ; Badesch DB et al. 2007.

Niveau de preuve de la littérature insuffisant

- HTAP associée à une cardiopathie congénitale, classe NYHA III (B)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

Pertinence scientifique :

► Etude prospective randomisée (Simoneau G et al. 2002), en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints d'HTAP (N=470 dont 109 avec une cardiopathie congénitale ; 58 vs 51)

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Simoneau G. et al. 2002 ; Badesch DB et al. 2007.

Niveau de preuve de la littérature insuffisant

- HTAP associée à l'infection par le VIH, classe NYHA III (C)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

Pertinence scientifique :

► Etude ouverte, (Cea-Calvo L, et al. 2003) (n=3).

- Amélioration de la classe fonctionnelle NYHA chez les 3 patients : de III à II, de II à I et de III à II-III

- Augmentation de la distance parcourue lors du test de marche chez les 3 patients : de 335 à 430 m, de 500 à 576 m et de 313 à 388 m.

- l'estimation du débit cardiaque à l'échographie est augmentée de 4.2 à 5.7 L/min, de 2.5 à 3.6 L/min et de 4.7 à 5.2 L/min. Estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique diminuée de 77 à 64 mmHg, de 103 à 65 mmHg et de 100 à 103 mmHg.

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Badesch DB et al. 2007. Cea-Calvo L, et al. 2003.

Niveau de preuve de la littérature insuffisant

- HTAP NYHA Classe IV (C)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

Pertinence scientifique :

► Etude prospective randomisée (Simoneau G et al. 2002), en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints d'HTAP (N=470 dont 34 de classe NYHA IV ; 18 vs 16).

► **European society of cardiology (ESC) – Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015).**

Badesch DB et al. 2007. Simoneau G et al. 2002.

Niveau de preuve de la littérature insuffisant

Références bibliographiques

- Anderson JR et al. Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiology in Review* 2010 ; 18 : 148-162
- Badesch DB1, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1917-28.
- 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.
- Barst RJ and al. Long-term Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Subcutaneous Treprostinil. *European Respiratory Journal*. 2006; 28; 1195-1203.
- Cea-Calvo L, Escribano Subias P et al. 2003. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 56:421-5.
- Galie n. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403
- 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
- 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
- Goldberg Avran . Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissues Diseases. *Cardiology in Review* 2010 ;18: 85- 88
- M. Humbert M et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163
- Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137-149.
- Humbert M and al. Pulmonary arterial hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 1023- 1030
- Humbert M and al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2010, vol. 36, no3, pp. 549-555
- Kamal K. Mubarak. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 9-21
- I.Lang and Coll. Efficacy of Long-term Subcutaneous Treprostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006;129: 1636-1643
- Macchia A and 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
- Macchia A and al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010;159 : 245-257
- 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.
- Montani D et al. Actualités thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. *AMC pratique*. N°179. Juin 2009
- Oudiz RJ, Schilz RJ et al. 2004. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*; 126: 420-7
- Paramothayan NS and al. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2005, Issue 2.
- Ryerson CJ et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension : a systematic review and metaanalysis. *Respiratory Research* 2010, 11:12
- Simonneau G, Barst RJ et al. 2002. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 165: 800-4
- Teena Abraham and al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy* 2010; 30 : 390-404