

**EVALUATION rapport jour 60**

**REMODULIN solution pour perfusion**  
**20 ml solution pour perfusion 1 mg/ml**  
**20 ml solution pour perfusion 2,5 mg/ml**  
**20 ml solution pour perfusion 5 mg/ml**  
**20 ml solution pour perfusion 10 mg/ml**

sous-cutanée

B01AC21  
Tréprostinil

**registratie/enregistrement**

Titul.: United Therapeutics Europe LTD  
Delegation of Power : Therabel Pharma

reg.n°: 5604 IE1 F 12  
5604 IE 2 F 12  
5604 IE 3 F 12  
5604 IE 4 F 12

reg. date: 10-04-2006 (valid.: 10-04-2011)

**Procedure/procédure:**

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

**contract.**

THERABEL PHARMA, rue Egide Van Ophem 108, 1180 BRUXELLES

## 1. Identification de la spécialité

---

### 1.1. nom complet de la spécialité

REMOTULIN 1 mg/ml solution pour perfusion  
REMOTULIN 2,5 mg/ml solution pour perfusion  
REMOTULIN 5 mg/ml solution pour perfusion  
REMOTULIN 10 mg/ml solution pour perfusion

### 1.2. principe(s) actif(s) et dosage

tréprostinil, 1 mg/ml  
tréprostinil, 2,5 mg/ml  
tréprostinil, 5 mg/ml  
tréprostinil, 10 mg/ml

### 1.3. forme galénique

solution pour perfusion

### 1.4. emballage primaire

flacon en verre type 1

### 1.5. volume total contenu dans le conditionnement destiné à la vente

20 ml solution pour perfusion

### 1.6. autres conditionnements enregistrés et leur statut de remboursement à la date de la présente demande

Spécialité	Conditionnement	Remboursable	Conditions de Remboursement
REMOTULIN	1 mg/ml 20 ml solution pour perfusion	En procédure	-
REMOTULIN	2,5 mg/ml 20 ml solution pour perfusion	En procédure	-
REMOTULIN	5 mg/ml 20 ml solution pour perfusion	En procédure	-
REMOTULIN	10 mg/ml 20 ml solution pour perfusion	En procédure	-

### 1.7. voie d'administration

sous-cutanée

### 1.8. code ATC

B01AC21

Code ATC nouveau	Avis à demander au groupe de travail « forfait »
------------------	--

### 1.9. identification du demandeur

THERABEL PHARMA  
rue Egide Van Ophem 108  
1180 BRUXELLES

delegation of power: Therabel Pharma

#### 1.10. enregistrement

n° : 5604 IE1 F 12

5604 IE 2 F 12

5604 IE 3 F 12

5604 IE 4 F 12

date : 10-04-2006

date limite de validité : 10-04-2011

statut et procédure suivie:

BE - compl. - KB 03.07.1969

#### 1.11. Notice scientifique (date : 10-04-2006) :

##### **Indication(s):**

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association).

##### **Posologie et mode d'administration:**

Pour usage sous-cutané uniquement.

REMODULIN s'administre en perfusion sous-cutanée continue.

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

##### **Chez l'adulte :**

###### Initiation du traitement :

Le traitement sera initié sous surveillance médicale intensive dans une structure médicale avec possibilité d'assurer ses besoins de réanimation.

Le débit de perfusion préconisé pour la mise en route du traitement est de 1,25ng/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 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 une dose de maintien assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour la patient.

L'efficacité dans les principaux essais d'une durée de 12 semaines n'a été maintenue que si la dose était augmentée de 3 à 4 fois par mois en moyenne. L'objectif d'ajustements chroniques de la posologie est d'établir une dose à laquelle les symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire s'améliorent tout en minimisant les effets pharmacologiques excessifs de remodulin.

Les effets indésirables tels que flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées sont en général dépendants de la dose de tréprostnil 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.

Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les doses moyennes atteintes après 12 mois ont été de 26 ng/kg/min, après 24 mois de 36 ng/kg/min et après 48 mois de 42 ng/kg/min.

Pour les patients obèses (pesant  $\geq$  30% de plus que le poids corporel idéal), la dose initiale et les augmentations de doses suivantes doivent être basées sur le poids corporel idéal.

### **Chez les patients âgés :**

Les études cliniques sur remodulin n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus en nombre suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de patients plus jeunes. Dans une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance plasmatique du tréprostinil a été diminuée de 20%. En général, la prudence s'impose lors de la sélection de la dose pour un patient âgé en raison de la plus grande fréquence, dans cette population, d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

### **Chez les 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 adolescents.

### **Populations à risque :**

#### Insuffisance hépatique

Les niveaux plasmatiques du tréprostinil (ASC) augmentent 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.

La dose initiale de remodulin doit être diminuée à 0,625 ng/kg/min et les paliers d'augmentations de la dose doivent être effectués avec prudence.

#### Insuffisance rénale :

En l'absence d'études cliniques 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, en cas d'insuffisance rénale, la prudence est recommandée afin de prévenir les conséquences délétères liées à une possible augmentation de l'exposition systémique.

### **Modalité de relais d'un traitement intraveineux par prostacycline :**

Lorsque le passage à un traitement intraveineux par prostacycline est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée sous surveillance médicale attentive. A titre indicatif, le schéma suivant est préconisé pour le transfert d'un traitement à l'autre. Dans un premier temps, la perfusion de tréprostinil sera diminuée lentement jusqu'à la limite de 2,5 ng/kg/min. Après maintien d'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 débutant l'augmentation progressive de la dose d'époprosténol après maintien de la dose d'initiation pendant une heure minimum.

### **Mode d'administration :**

REMODULIN est administré en perfusion sous-cutanée continue via un cathéter sous-cutané à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

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 sous-cutanée en cas de dysfonctionnement accidentel du matériel d'administration.

La pompe ambulatoire utilisée pour l'administration REMODULIN doit :

- 1) être de petite taille et de faible poids,
- 2) permettre des ajustements de débit par paliers d'environ 0,002ml/h
- 3) posséder une alarme pour les obstructions, le déchargement de la pile, les erreurs de programmation et les défauts de fonctionnement du moteur,
- 4) permettre une précision d'au moins +/-6% par rapport au débit programmé,
- 5) fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile)

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

Les patients doivent être correctement formés à l'utilisation et à la programmation de la pompe, ainsi qu'à la connexion et à l'entretien du matériel de perfusion.

Le rinçage de la tubulure de perfusion pendant qu'elle est connectée au patient peut entraîner un surdosage accidentel.

Les débits de ^perfusion ▼(ml/h) sont calculés selon la formule suivante :

$$\text{▼ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times (0,00006 / \text{concentration de REMODULIN (mg/ml)})$$

D = dose prescrite exprimée en ng/kg/min

P = poids corporel du patient exprimé en kg

REMODULIN existe aux concentrations de 1 ; 2,5 ; 5 et 10 mg/ml

A titre indicatif, le tableau 1 présente en fonction du poids corporel des patients, les débits de perfusion de REMODULIN 1 mg/ml correspondant à la dose délivrée par unité de poids jusqu'aux doses de 42,5 ng/kg/min.

**Tableau 1 : définition du débit de perfusion de la pompe MiniMed 407C (ml/h) pour REMODULIN  
Concentration du tréprostinil 1 mg/ml**

dose (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,01	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,01	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,02	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,02	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,03
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,03	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,02	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,05	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,03	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,06
11,25	0,017	0,02	0,024	0,027	0,03	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,03	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,06	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,05	0,054	0,058	0,062	0,066	0,07	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,05	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,09
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,1	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,09	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,03	0,036	0,042	0,048	0,054	0,06	0,066	0,072	0,078	0,084	0,09	0,096	0,102	0,108	0,114	0,12
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,07	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,05	0,057	0,064	0,071	0,078	0,083	0,093	0,1	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,06	0,068	0,075	0,083	0,09	0,098	0,105	0,113	0,12	0,128	0,135	0,143	0,15
27,5	0,041	0,05	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,14	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,09	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,18
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,2	0,21
37,5	0,056	0,068	0,079	0,09	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,18	0,191	0,203	0,214	0,2
40	0,06	0,072	0,084	0,096	0,108	0,12	0,132	0,144	0,156	0,168	0,18	0,192	0,204	0,216	0,228	0,24
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,14	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,23	0,242	0,255

Les cases grisées indiquent le débit maximal avec une seringue renouvelée tous les trois jours

## 2. Proposition relative au remboursement et justification telle que proposées par la firme

INSCRIPTION AU REMBOURSEMENT			
type spécialité	Classe 1		
Conditions de remboursement	Chapitre IV, § nouveau Code M : blanco G, C : pas d'application * , ** Unité de tarification: blanco Tranche de tarification: blanco		
Remboursement de référence	pas d'application	Référence : -	
Catégorie et groupe de remboursement	A - 70	VI.1.11 les médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère (HTPA) (stade III-IV).	
base de remboursement (EURO)	Voir tableau		
		firme	ECONOM
à titre d'information	prix public (EURO)	Voir tableau	Voir tableau
	prix ex usine (EURO)	-	Voir tableau

	base de remboursement (EURO)	Firme prix ex usine (EURO)	ECONOM prix ex usine (EURO)
REMODYLIN 1mg/ml	2.200,00	2.200,00	2.600,00
REMODYLIN 2,5mg/ml	5.500,00	5.500,00	6.500,00
REMODYLIN 5mg/ml	11.000,00	11.000,00	13.000,00
REMODYLIN 10mg/ml	22.000,00	22.000,00	26.000,00

### CHAPITRE IV :

a) La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée pour le traitement sous-cutané de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP primitive ou associée), telle que définie par la Classification de Venise (Farber NEJM, 2004), à l'exclusion des formes secondaires aux affections cardiaques gauches et aux affections du système respiratoire et des classes fonctionnelles NYHA I et II. Le diagnostic doit avoir été établi sur base notamment d'un cathétérisme cardiaque droit avec é preuve pharmacodynamique au monoxyde d'azote ou à l'époprostenol, avec mesure des pressions pulmonaires, du débit cardiaque et de la gazométrie sanguine, complété par un test de marche de 6 minutes:

Chez les patients qui présentent une détérioration ou une amélioration insuffisante après un traitement oral adapté comprenant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase (sauf en cas de contre-indication documentée) et/ou ont reçu préalablement un traitement remboursable d'un autre prostanoloïde;

Chez les patients qui développent ou ont développé des effets secondaires à la prise orale d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ou d'un inhibiteur de la phosphodiesterase.

b) Le remboursement simultané de 2 médicaments de la classe des prostanoloïdes n'est jamais autorisé.

c) Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil du protocole du cathétérisme cardiaque (uniquement pour la première demande d'autorisation) et, dans tous les cas, d'un formulaire de demande, complété et signé par un médecin spécialiste cardiologue ou pneumologue, expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire, et attaché à un hôpital. En complétant ainsi ce formulaire aux rubriques ad hoc, le médecin spécialiste susvisé, simultanément:

1. Mentionne les éléments relatifs au diagnostic précis et à la détermination de la classe fonctionnelle du patient, ou, lorsqu'il s'agit d'une demande de prolongation de remboursement, les éléments relatifs à l'évolution clinique du patient;

2. Mentionne les éléments permettant:

- 2.1. De démontrer qu'il est expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire ;
- 2.2. D'identifier l'hôpital auquel il est attaché ;
- 2.3. D'identifier le pharmacien hospitalier attaché à l'hôpital concerné.

3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés.

4. S'engage à collaborer, en application du point f) ci-dessous, à l'enregistrement et la collecte des données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné.

d) Le remboursement est autorisé par le médecin-conseil par périodes de 12 mois, en application de la procédure visée aux articles 7, 8, 9 de l'arrêté royal du 8 juillet 2004 relatif au remboursement des médicaments orphelins.

Sans préjudice des dispositions prévues par la procédure susvisée, le médecin-conseil, en cas de décision positive:

1. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, code de façon à rendre impossible l'identification du bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur ainsi que les dates de début et de fin de période autorisée.

2. Communiqué au médecin demandeur susvisé le numéro unique attribué à son patient, ainsi que les dates de début et de fin de la période autorisée.

3. Communiqué au pharmacien hospitalier visé au point c) 2.3 ci-dessus, un document sur lequel figure l'identification du bénéficiaire et du médecin demandeur, avec les dates de début et de fin de la période autorisée.

e) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une copie du document visé au point c) 3. Ci-dessus. A effet le pharmacien dispensateur doit joindre une copie du document visé au point d) 3. à la facture intégrée individuelle du patient concerné.

f) afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments d'exécuter les missions définies à l'article 29 bis et 35 bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription de la spécialité pharmaceutique, le remboursement de la spécialité est accordé pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la commission de la protection de la vie privée.

### 3. Evaluation

---

#### 3.1 Domaine d'application

Deuxième demande de remboursement du Remodulin 20 ml de solution pour perfusion (1mg/ml, 2,5mg/ml, 5mg/ml et 10mg/ml) pour une indication orpheline. Le premier dossier avait été introduit en classe 2, la présente demande est introduite en classe 1.

Raison de l'avis négatif pour le premier dossier : « Le prix du Remodulin proposé par la Commission devait permettre de limiter le coût des prostacyclines en Belgique à celui observé actuellement en Hollande (prix ex-usine de 597,7011 €). Ce prix n'a pas été accepté par le demandeur qui n'a pas fait de contre-proposition. »

Les principales différences par rapport au premier dossier sont les suivantes :

- nouvelle étude de Barst (2006)
- baisse de prix de 15,4%
- limitation des dépenses à un maximum de 5.158.000 €/an

Bien que le demandeur soumette ce dossier en classe 1, il ne joint pas de données économique sanitaires telles que prévues à l'article 14 de l'AR du 21/12/2001.

Le dossier est donc construit selon les mêmes modalités que celles retenues pour les médicaments orphelins (article 37 de l'AR du 21/12/2001), à savoir que la demande de remboursement comporte une proposition concernant le remboursement et sa justification, mais ne prévoit pas de données économique sanitaires.

Tous les nouveaux médicaments développés dans l'indication d'hypertension pulmonaire ont tous reçu le statut de médicament orphelin excepté le Flolan qui a été enregistré avant l'entrée en vigueur des conditions du règlement CE n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 en matière de médicaments orphelins et qui n'avait pas présenté de données économique-sanitaires.

##### 3.1.1. Présentation de la pathologie

Le Remodulin est enregistré dans le 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).

L'hypertension pulmonaire (HTAP) est une affection rare, progressive et dont l'évolution naturelle est le plus souvent fatale. Les symptômes étant non spécifiques et les signes parfois discrets, cette pathologie est souvent de découverte tardive.

L'étiologie est inconnue.

Une prédisposition génétique est évoquée.

Les phénomènes physiopathologiques contribuant à l'augmentation des résistances pulmonaires sont: la vasoconstriction, le remodeling de la paroi vasculaire et la prolifération in situ.

Cette affection se caractérise par une élévation des pressions au niveau des artères pulmonaires. Les critères diagnostiques habituellement considérés sont une pression pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm Hg au repos ou à 30 mm Hg à l'exercice en l'absence de pathologie valvulaire gauche, de pathologie myocardique ou cardiaque congénitale (1).

La Société Européenne de Cardiologie (ESC), lors de son troisième symposium mondial sur l'hypertension artérielle pulmonaire qui a eu lieu à Venise en 2004 a proposé une nouvelle classification clinique de l'hypertension pulmonaire.

**Tableau 1** : Classification clinique de l'hypertension pulmonaire (Venise 2004) (6)

Les formes primitives d'HTAP sont soit sporadiques soit familiales. Les causes associées les plus fréquentes sont : l'hypertension portale, les shunts gauche-droits, une infection par le virus HIV, toxiques (médicaments anorexigènes) et les connectivites. Les caractéristiques cliniques et physiopathologiques des formes primitives et associées sont similaires. La sévérité de l'affection est évaluée selon 4 classes fonctionnelles (I à IV) dérivées de la classification de NYHA appliquée à l'insuffisance cardiaque.

**Tableau 2** : Classification du status fonctionnel NYHA/WHO des patients avec une hypertension pulmonaire.

Le test de marche de 6 minutes, validé comme "surrogate endpoint" de la survie, permet une quantification objective de la pathologie.

Le diagnostic est souvent tardif et plus de 50 % des patients sont en classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic. Il y a une prédominance féminine, le rapport femmes/hommes étant de 1.7-3.5. La survie est faible, en fonction du stade de sévérité de la maladie : 2,5 ans en stade III et inférieure à 6 mois en stade IV en l'absence de traitement. La survie médiane sous traitement est de 2,8 ans une fois le diagnostic établi.

L'HTAP est une complication rare mais classique des connectivites. La sclérodermie est la connectivite la plus fréquemment associée à l'HP avec une prévalence de 5 à 33% (3-4). Jusqu'à 60 % des patients atteints de la forme CREST (sclérodermie limitée, non diffuse) présentent une HP. Les complications pulmonaires constituent la cause de mortalité la plus fréquente de la sclérodermie.

### 3.1.2. Données épidémiologiques

L'incidence de l'HPP en Europe est estimée à 2/1 000 000, soit 20 nouveaux cas par an en Belgique. En y ajoutant les formes associées et thromboemboliques distales, en excluant les pathologies proximales qui font l'objet d'un traitement chirurgical curatif, on peut estimer l'incidence de l'HP à 6/1 000 000, soit 60 nouveaux cas par an en Belgique. Ces cas sont le plus souvent suivis par des équipes spécialisées au sein de l'UZ Leuven et de l'hôpital Erasme / ULB.

Les experts estimaient en 2004 que le nombre de patients potentiels étaient de 300 patients dont 40 % se trouvaient en classe III-IV, soit 120 patients potentiels auxquels se rajoutent 60 patients potentiels par an. Les données récoltées par le Collège des Orphelins permettent de confirmer ces estimations.

Le nombre de demandes de remboursement reçues par le Collège Orphelin Tracleer pour l'année 2004 est de 73 demandes (pour 72 patients), et de 52 nouveaux patients pour 2005.

De ces patients, 7 ont eu du Remodulin antérieurement et 7 ont reçu du Tracleer et du Remodulin de manière concomitante.

Environ 11-15% des patients atteints d'HTAP reçoivent une combinaison de deux traitements (voir traitements repris au point 3.6.) pour les années 2004-2005. On observe toutefois une augmentation des traitements combinés suite à la mise sur le marché récente de nouvelles spécialités dans cette indication. Ces combinaisons peuvent se justifier par le fait que les mécanismes d'actions de ces traitements sont différents et du fait de l'évolution de la pathologie. Cette tendance va probablement s'accroître dans l'avenir, d'une part par la commercialisation de nouveaux traitements et, d'autre part par l'évolution inexorable de la maladie.

Selon les données de la firme, il y aurait actuellement 25 patients en traitement en Belgique. Elle estime dans son impact budgétaire le nombre de patients potentiels à maximum 40 patients.

Le Fonds de Solidarité a accordé le remboursement pour 26 patients de 2003 à avril 2006 et cela représente un coût global de 4.300.000 € (taux de remboursement de 60%).

### 3.1.3. Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux

Remodulin est une alternative au Tracleer, Flolan, Thelin et Revatio dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif, en classe fonctionnelle III suivant la NYHA.

Traitements de l'HTAP (enregistrés ou en cours d'enregistrement) :

1. Prostanoides (analogues de la prostacycline) :
  - o Epoprostenol par voie intraveineuse continue (Flolan™)
  - o Tréprostinil par voie sous-cutanée (Remodulin™)
  - o Iloprost par voie inhalée (Ventavis™)
2. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
  - o Bosentan par voie orale (Tracleer™)
  - o Sixtaxentan par voie orale (Thelin™)
3. Inhibiteurs de la phosphodiésterase 5
  - o Sildénafil par voie orale (Revatio™)

En 2004, deux guidelines reposant sur 'l'evidence-based medicine' pour le diagnostic et le traitement de l'HTAP, ont été publiés. Il s'agit des guidelines européens, proposés par le 'European Society of Cardiology (ESC guidelines) (6) d'une part et des guidelines américains, développés par le 'American College of Chest Physicians' (ACCP guidelines) (18) d'autre part. Il y a une grande concordance entre ces deux documents quant à leurs recommandations concernant le traitement médicamenteux.

L'efficacité de certains traitements 'historiques' est généralement acceptée (p. ex. anticoagulants oraux, diurétiques, digoxine, oxygène, antagonistes du calcium) bien que non formellement démontrée dans des études cliniques et bien qu'ils ne soient pas officiellement enregistrés dans cette indication.

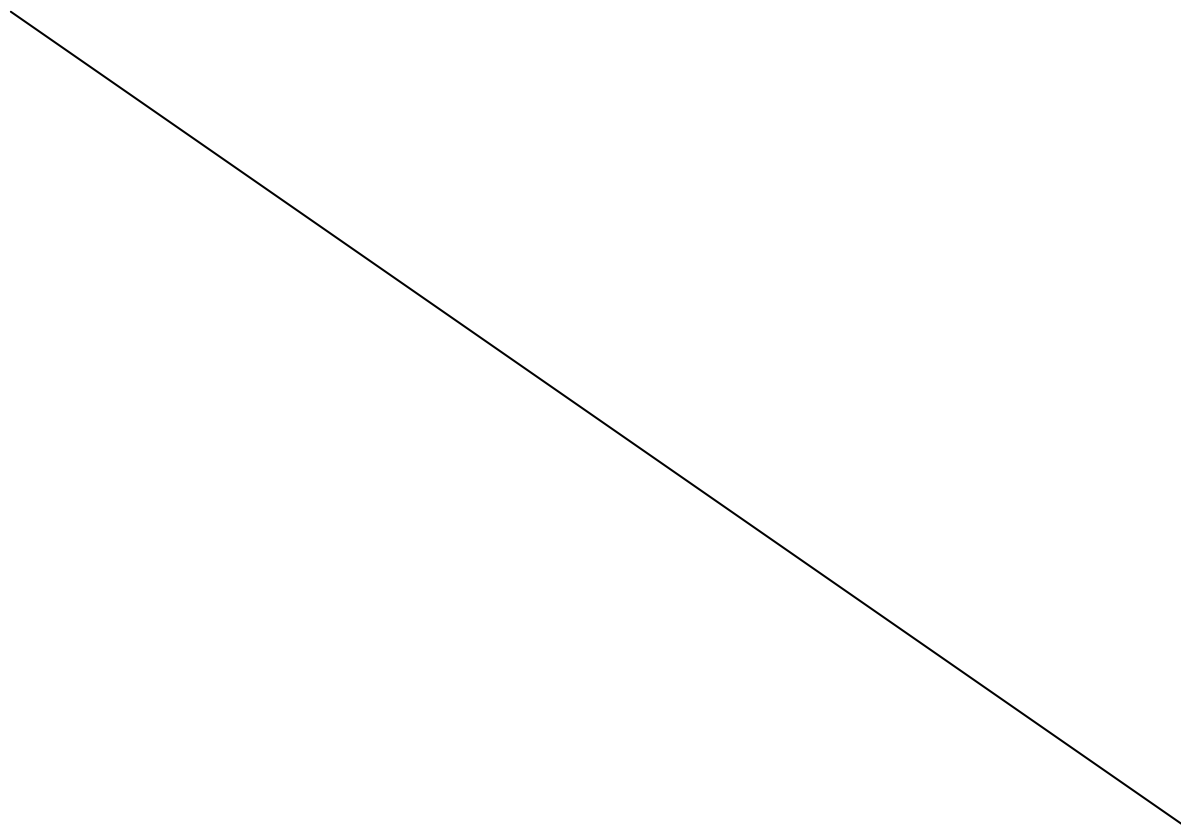
Les recommandations de l'ESC sont résumées dans le tableau 2.

- Classe NYHA III : antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou prostanoides, le choix du produit dépend de plusieurs facteurs dont l'avancement de l'enregistrement, le mode d'administration, le profil des effets secondaires, les préférences du patient et l'expérience du médecin.
- Classe NYHA IV : époprostenol iv est considéré comme le traitement de première ligne, le bosentan et le tréprostinil sont considérés comme des traitements de deuxième ligne.

Le sildénafil n'était pas enregistré au moment de la rédaction de ces directives et les auteurs attendaient l'évaluation de l'étude pivotale avant de se prononcer.

L'algorithme des recommandations américaines est très similaire à celui des guidelines européennes.

**Tableau 3** : Algorithme thérapeutique de l'HTAP (6)



CCB = calcium channel blocker  
BAS = balloon atrial septostomy

Le Tracleer et le Revatio sont actuellement remboursés en Belgique.  
Une procédure de demande de remboursement est en cours pour le Thelin.

#### Tracleer

Le Tracleer a démontré dans 2 études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure sur base d'un critère d'efficacité primaire de type surrogate, validé par rapport à la survie. L'extension de l'étude de phase III montre que l'effet est conservé à 3 ans et que la mortalité est diminuée de manière significative. (16-17)

Les populations étudiées sont en partie celles pour lesquelles un remboursement est accordé: HTPP, sclérodermie et lupus érythémateux disséminé.

Des patients en classe fonctionnelle III et IV ont été évalués.

Les effets indésirables sont similaires au placebo pour le dosage recommandé en entretien; un taux plus élevé par rapport au placebo d'altérations enzymatiques hépatiques est observé au dosage de 2 fois 250 mg par jour (dosage non utilisé en Belgique).

#### Flolan

Le seul autre dérivé de prostacycline enregistrée et disponible en Belgique dans l'indication HTPP (classe NYHA III et IV) est l'époprosténol (Flolan). Cette spécialité ne fait pas l'objet d'un remboursement en Belgique à l'heure actuelle. Cette spécialité a démontré, chez des patients en classe NYHA III-IV, par des études cliniques randomisées multicentriques (ouvertes) une amélioration significative des paramètres de tolérance à l'effort, de la classification fonctionnelle, des symptômes, de la mortalité et de la qualité de vie. Des études de cohorte (entre autre extension de l'étude de phase III) montrent que l'effet est conservé à 5 ans et que la mortalité est diminuée de manière significative. (14-15)

Son utilisation entraîne cependant les problèmes liés au mode d'administration: utilisation complexe d'une pompe à injection, voie intraveineuse centrale, complications infectieuses. De plus, son coût est particulièrement élevé.

### Revatio

Un essai clinique multicentrique, randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo et l'extension de cette étude montre que le Revatio améliore la capacité d'effort chez les patients traités pendant 12 semaines, ces effets sont maintenus dans l'étude d'extension (à 18 mois).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les céphalées, les bouffées de chaleur, la dyspepsie, les douleurs de dos, la diarrhée et les douleurs des membres. Epistaxis et troubles de la vision ont également été signalés.

### Thelin

Les études montrent que le Thelin améliore la capacité d'effort chez les patients traités pendant 12 -18 semaines. L'augmentation de la distance de marche observée dans ces études est de 22 à 58 m pour le sitaxentan 100 mg.

Les effets sont maintenus dans les études d'extension (à 29 semaines et à 12 mois) et on n'observe pas de différence significative avec le groupe bosentan dans une comparaison ouverte.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les céphalées (15% des patients), œdèmes périphériques (9% des patients) et congestion nasale (9% des patients). Les données suggèrent que le niveau d'hépatotoxicité du sitaxentan est comparable à celui du bosentan (EPAR).

**Tableau 4** : Comparaison entre époprosténol et tréprostinil (d'après Budev et al., 2004 (22))

Époprosténol	Tréprostinil
<u>Voie d'administration</u> Mise en place chirurgicale du cathéter Infusion continue par ligne veineuse centrale	Infusion continue sous-cutanée
<u>Type de pompe</u> Pompe CADD-1® portée dans un sac à dos	Pompe Minimed® portée à la ceinture
<u>Entretien du cathéter</u> Pansements de la ligne centrale renouvelés tous les 2 jours	Site d'infusion sous-cutanée changé tous les 3 jours
<u>Points particuliers</u> - Demi-vie de 2 à 3 minutes - A conserver au froid (enveloppé de poches de glace) et à l'abri de la lumière - A diluer stérilement chaque jour, avant de changer la cassette d'infusion - Risque important d'infection de la ligne centrale, de septicémie et de thrombo-embolies liées au cathéter	- Demi-vie de 2 à 4 heures - Stable à température ambiante - Délivré prêt à l'emploi par la pharmacie - Risques minimes en infusion sous-cutanée

La combinaison de plusieurs molécules avec différents mécanismes d'action est en cours d'investigation.

### **Pratique actuelle dans les centres de référence belges :**

- NYHA III :
  - o 1<sup>ère</sup> ligne : Tracleer ou Revatio
  - o 2<sup>ème</sup> ligne (pas d'amélioration significative) : Tracleer + Revatio
  - o 2<sup>ème</sup> ligne (détérioration) : Tracleer + Flolan/Remodulin ou Tracleer + Revatio + Flolan/Remodulin
  - o 3<sup>ème</sup> ligne (pas d'amélioration significative) : Tracleer + Flolan/Remodulin + Revatio
  
- NYHA IV :
  - o 1<sup>ère</sup> ligne : Flolan, parfois Tracleer chez les patients âgés ou très réticents au traitement parentéral
  - o 2<sup>ème</sup> ligne (pas d'amélioration significative) : Flolan + Tracleer
  - o 3<sup>ème</sup> ligne (pas d'amélioration significative) : Flolan + Tracleer + Revatio

Les experts belges estiment que le tréprostinil est à utiliser chez des patients NYHA III dont l'évolution est rapidement défavorable ou comme alternative au Flolan (choix en fonction de la vitesse de l'amélioration nécessaire, des préférences du patient et du médecin prescripteur, des effets indésirables ou des complications rencontrées).

Le tréprostinil est également utilisé en iv continue (indication non enregistrée, administration identique au Flolan), dans ce cas, les posologies utilisées sont plus élevées que celles du Flolan.

### **3.2. Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmaco-thérapeutique, posologie proposée et mode d'administration**

Code ATC : B01AC21

Classe pharmacothérapeutique : Agents antiagrégants plaquettaire, héparine exclue

Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline. Il exerce un effet vasodilatateur direct au niveau de la circulation artérielle pulmonaire et systémique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le tréprostinil a une demi-vie de 2 à 4 heures.

Chez l'animal, les effets vasodilatateurs réduisent la post-charge des ventricules droit et gauche tout en augmentant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. L'effet sur le rythme cardiaque dépend de la dose et il n'a pas été observé d'effet notable sur la conduction cardiaque.

De par sa structure chimique, le Remodulin fait partie de la même classe thérapeutique que le Flolan qui est également disponible uniquement sous forme de solution pour perfusion.

De part son indication (chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III), le Remodulin peut également se comparer au Tracleer et au Revatio qui ont la même indication et qui sont les alternatives thérapeutiques préconisées dans les directives internationales pour la classe fonctionnelle NYHA III.

#### **Posologie et durée de traitement**

Remodulin s'administre en perfusion sous-cutanée continue via un cathéter sous-cutané à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

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

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 de moitié.

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 2,5ng/kg/min par semaine. La posologie sera ajustée individuellement. L'objectif d'ajustements chroniques de la posologie est d'établir une dose à laquelle les symptômes de l'HTAP s'améliorent tout en minimisant les effets indésirables. Au cours des essais cliniques, les doses moyennes atteintes après 12 mois sont de 26ng/kg/min, après 24 mois de 36ng/kg/min et après 48 mois de 42ng/kg/min.

Les études cliniques n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans et il y a peu de données concernant les patients de moins de 18 ans.

La dose de Remodulin doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatique et les paliers d'augmentations de la dose doivent être effectués avec prudence. Il n'y a pas d'études cliniques chez les insuffisants rénaux.

### **3.3. Evaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité**

#### **3.3.1. Evidence issue des études cliniques**

##### **3.3.1.1. Efficacité**

- **analyse critique (nature, type, qualité) des études sur lesquelles l'efficacité est basée**

Le dossier comprend 8 études dont 5 sont publiées. Seules les études publiées seront discutées dans le rapport. Il n'y a pas de données cliniques issues d'études menées avec un comparateur actif.

Les études présentées dans le dossier sont reprises dans le tableau 5.

Les études sont identiques à celles du dossier précédent excepté une nouvelle étude (Barst 2006) qui est discutée de manière détaillée (voir résultats des principales études).

**Tableau 5 : Etudes présentées dans le dossier**

Etudes	Schéma thérapeutique	Objectifs	Patients
SIMONNEAU G. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary artery hypertension. Am.J.Respir.Crit. Care Med. 2002;165:800-4. Etude multicentrique, double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	Traitement conventionnel (vasodilatateurs, anticoagulants, diurétiques et/ou digitaliques) + traitement double aveugle. Tréprostinil 1.25 à 22.5 ng/kg/min vs placebo	Efficacité et tolérance.	n = 470 dont 233 sous tréprostinil
ODIZ R. et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Chest 2004 ; 126: 420-7. Etude multicentrique.	Traitement conventionnel (vasodilatateurs, anticoagulants, diurétiques, digitaliques, oxygène) + traitement double aveugle. Tréprostinil 1.25 à 22.5 ng/kg/min vs placebo	Efficacité et tolérance.	n = 90 dont 41 sous tréprostinil
LANG I. et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. Chest 2006; 129: 1636-43. Etude tricentrique.	Tréprostinil: dose initiale: 1.25–4 ng/kg/min ; dose à 3 min: au minimum 20 ng/kg/min ; dose finale: fonction des symptômes et effets indésirables.	Efficacité, tolérance et survie (comparée à la survie sous traitement conventionnel estimée à partir des paramètres hémodynamiques initialement mesurés).	n = 122
GIBBS S.R. et al. Chronic infusion of treprostinil is safe, and appears to prolong survival over a three-year period in patients with pulmonary arterial hypertension. Presented at AHA, 2002. Etude multicentrique.	Tréprostinil s.c. = 0.3-137 ng/kg/min	Survie et tolérance (survie comparée à la survie sous traitement conventionnel, estimée à partir de paramètres hémodynamiques initialement mesurés)	n = 843
RUIZ-CANO M.J. et al. Two-year experience with continuous subcutaneous treprostinil (prostacyclin stable analogue) in severe pulmonary hypertension treatment. Presented at Int. Soc. of Heart and Lung Transpl. Meeting, 2003. Etude multicentrique.	Traitement conventionnel (oxygénothérapie, anticoagulants, diurétiques, digitaliques) + tréprostinil (dose initiale: 2 ng/kg/min)	Efficacité, tolérance et survie (comparée à la survie sous traitement conventionnel estimée à partir des paramètres hémodynamiques initialement mesurés)	n = 20
RUIZ-CANO M.J. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a stable prostacyclin analogue, in primary pulmonary hypertension : a three year experience. Presented at ESC Congress : 2003.	Traitement conventionnel (oxygénothérapie, anticoagulants, diurétiques, digitaliques) + tréprostinil (dose initiale: 2 ng/kg/min)	Efficacité, tolérance et survie (comparée à la survie sous traitement conventionnel estimée à partir des paramètres hémodynamiques initialement mesurés)	n = 17
VACHIERY J.L. et al. Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. Chest 2002;121:1561-5. Etude multicentrique.	Traitement conventionnel (anticoagulants, diurétiques et/ou digitaliques) + époprostenol: 3.5-75 ng/kg/min puis tréprostinil: dose initiale: 1-6 ng/kg/min, dose finale: 3-65 ng/kg/min	Sécurité de la transition époprostenol – tréprostinil	n = 8
BARST R.J. et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur. Resp.J. 2006; 28:1195-203 Etude multicentrique	Traitement conventionnel (vasodilatateurs, anticoagulants, diurétiques, digitaliques, oxygène)+tréprostinil (dose initiale 1,25ng/kg/min; 42ng/kg/min à 3 ans)	Survie et tolérance (survie comparée à la survie sous traitement conventionnel, estimée à partir de paramètres hémodynamiques initialement mesurés)	N = 860

- **résultats des principales études**

**Etude de Simonneau (7)**

Il s'agit de deux études cliniques de phase III, randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo de 12 semaines chez au total 470 patients atteints d'HTAP idiopathique, ou associée à une connectivité ou à un shunt artérioveineux congénital avec une classe fonctionnelle NYHA II-IV. Le critère primaire d'efficacité est la distance de marche parcourue en 6 minutes après 3 mois de traitement. Les critères secondaires d'efficacité sont les suivants : amélioration du score de dyspnée de Borg, diminutions des pressions auriculaire droite et artérielle pulmonaire moyenne, diminution de l'index de résistance vasculaire pulmonaire, augmentation de l'index cardiaque et de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, amélioration du score évaluant la qualité de la vie physique.

**Tableau 6** : Caractéristiques démographiques à l'inclusion

Characteristic	Tréprostinil (n = 233)	Placebo (n = 236)
NYHA functional class, n (%)		
II	25 (11)	28 (12)
III	190 (82)	192 (81)
IV	18 (8)	16 (7)
6-min walk distance, m	326 ± 5	327 ± 6
Etiology of pulmonary hypertension, n (%)		
Primary pulmonary hypertension	134 (58)	136 (58)
Connective tissue disease	41 (17)	49 (20)
Congenital systemic to pulmonary shunts	58 (25)	51 (22)
Years since pulmonary hypertension diagnosis	4.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5

**Tableau 7** : Modification des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires (critères d'évaluation secondaires) après 12 semaines de traitement

	Tréprostinil	Placebo	P Value
Heart rate, beats/min	- 0.5 ± 0.8	- 0.8 ± 0.7	ns
Mean right atrial pressure, mm Hg	- 0.5 ± 0.4	+ 1.4 ± 0.3	0.0002
Mean pulmonary artery pressure, mm Hg	- 2.3 ± 0.5	+ 0.7 ± 0.6	0.0003
Cardiac index, L/min/ m <sup>2</sup>	+ 0.12 ± 0.04	- 0.06 ± 0.04	0.0001
Pulmonary vascular resistance index, units/m <sup>2</sup>	- 3.5 ± 0.6	+ 1.2 ± 0.6	0.0001
Mean systemic artery pressure, mm Hg	- 1.7 ± 0.9	- 1.0 ± 0.9	ns
Systemic vascular resistance index, units/m <sup>2</sup>	- 3.5 ± 0.9	- 0.8 ± 0.8	0.0012
Mixed venous oxygen saturation, %	+ 2.0 ± 0.8	- 1.4 ± 0.7	0.0001

La distance de marche parcourue en 6 minutes s'est améliorée de 10 m (valeur médiane) après 12 semaines de traitement sous tréprostinil alors qu'elle est restée inchangée dans le groupe placebo, la différence médiane entre les 2 groupes après 12 semaines est de 16 m (p = 0,006). Ni les caractéristiques démographiques à l'inclusion, ni l'étiologie de la maladie n'ont montré des interactions significatives avec les changements de la distance parcourue. Par contre la classe fonctionnelle NYHA (p = 0,11) et la saturation veineuse mixte en oxygène (p = 0,07) ont bien un effet. Par exemple, les patients atteints sévèrement (distance de marche inférieure à 150m à l'inclusion) ont une augmentation de la distance de 51 m ± 16 (p = 0,002) alors que chez les patients moins malades (distance de marche > 351m) on n'observe pas d'effet du traitement (-2 m ± 12) (p = 0,869). De plus, il existe une relation entre la dose de tréprostinil administrée à la 12<sup>ème</sup> semaine et l'amélioration observée.

A la fin de la 12<sup>ème</sup> semaine, la dose moyenne de tréprostinil était de 9,3 ng/kg/min versus 19,1 ng/kg/min dans le groupe placebo.

Aucune modification hématologique ou biochimique significative n'a été observée dans les 2 groupes. Une douleur au site d'infusion est apparue chez 85% des patients sous tréprostinil versus 27% dans le groupe placebo et a nécessité l'arrêt du tréprostinil chez 8% de ces patients. Trois patients sous tréprostinil ont présenté une hémorragie gastro-intestinale, avec élévation de l'INR dans 2 cas et nécessité de transfusion sanguine dans 2 cas. Des dysfonctionnements du système d'infusion sont apparus chez 20% des patients sous tréprostinil et 33% des patients sous placebo.

Quatorze patients sont décédés pendant l'étude (7 dans chaque groupe), 6 patients dans chaque groupe ont arrêté l'étude suite à une détérioration clinique. Cinq patients du groupe tréprostinil et 4 patients du

groupe placebo sont passés sous époprostenol en iv continu. Un patient du groupe placebo a subi une transplantation pulmonaire.

Le demandeur estime que l'amélioration quantitativement modeste observée dans l'étude est liée aux critères d'inclusion relativement larges et au sous-dosage en tréprostinil.

#### **Etude de Oudiz (8) :**

Il s'agit d'une analyse d'un sous-groupe de l'étude de Simonneau de 90 patients atteints d'HTAP associée à une connectivité. On observe la même amélioration que dans l'étude de Simonneau avec une différence plus marquée pour la distance de marche (25 vs 10 m), diminution de la pression auriculaire droite (2 vs 0,5 mmHg), augmentation de l'index cardiaque (0,2 vs 0,12 l/min/m<sup>2</sup>).

Cette analyse n'avait pas été planifiée à l'origine lors du démarrage de l'étude.

#### **Etude de Lang (9):**

Il s'agit d'une étude rétrospective récente réalisée dans 3 centres européens (dont un belge) qui porte sur le suivi pendant 26 mois (3 - 57 mois) de 99 patients atteints d'HTAP et de 23 patients avec une HTAP d'origine thromboembolique inopérable, de classe fonctionnelle NYHA II à IV traités par tréprostinil en sous-cutané débuté à la dose de 1,25 - 4 ng/kg/min, titré au moins une fois par semaine pour atteindre une dose de 20 ng/kg/min après 3 mois. Ensuite, la dose a été adaptée en fonction de la symptomatologie clinique et des effets indésirables. Aucun patient n'a reçu d'autres traitements spécifiques de l'HTAP tel que le sildénafil ou le bosentan.

L'efficacité du tréprostinil se maintient : amélioration significative, après 3 ans, de la tolérance à l'effort mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes (accroissement de 140m (p = 0,0001)), du score de dyspnée selon Borg (de 5,7 à 4,5 (p = 0,0006)), ainsi que de la classe fonctionnelle (de 3,2 à 2,1 (p = 0,0001)). Les taux de survie à 1 an et à 3 ans sont respectivement de 88,6% et de 70,6%.

La dose moyenne de tréprostinil administrée est de 40 ± 2,6 ng/kg/min (16-84 ng/kg/min).

La publication ne mentionne pas le nombre de patients suivis pendant au moins 36 mois et repris pour l'analyse à 3 ans.

Une douleur au niveau du site d'infusion est apparue chez 82% des patients traités et a nécessité l'arrêt du traitement dans 5% des cas. Treize patients (10,6%) au total ont arrêté le traitement ; les autres raisons d'arrêt sont : détérioration de l'état clinique et passage à l'époprostenol iv (n = 4), réaction cutanée allergique (n = 1), dépression (n = 1) et retrait du consentement (n = 1).

Quarante-huit patients ont présenté au moins un critère d'échec au traitement : décès (n=31), transplantation (n=5), détérioration (n=20) nécessitant une atrioseptostomie (n=7) et/ou un traitement combiné avec le bosentan ou le sildénafil (n=22).

#### **Etude de Vachiéry (19):**

Il s'agit d'une publication sur la transition de l'époprostenol iv au tréprostinil sc de 8 patients atteints d'HTAP dont le traitement par époprostenol a entraîné des complications potentiellement létales. La durée de la transition a varié de 21 à 96 heures. La classe fonctionnelle NYHA et la distance parcourue après 6 minutes de marche sont restées stables après passage au tréprostinil.

#### **Etude de Barst (23):**

860 patients dont 437 patients de novo et 423 patients ayant participé à 3 études contrôlées versus placebo ont été traités par tréprostinil et suivis pendant une période allant jusqu'à 4 ans. 76 % des patients étaient en classe fonctionnelle III, 15 % en classe II et 9 % en classe IV. Il s'agissait d'une HTAP idiopathique dans 48 % des cas. Le temps moyen depuis le diagnostic était de 42 mois. A la fin de l'étude, 354 (41 %) des patients étaient toujours sous tréprostinil et 506 (59 %) des patients avaient arrêté le traitement. La durée moyenne d'exposition pour les 354 patients est de 135 semaines. Le dosage moyen de tréprostinil était respectivement de 26, 36, 42 et 42 ng/kg/min à 1, 2, 3 et 4 ans. La survie de 1-4 ans est de 87 - 68% pour les 860 patients et de 88 - 70 % pour les patients sous tréprostinil monothérapie.

**Tableau 8 : Résultats de survie observés**

patients	Survie			
	à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans
Total 860 patients	87	78	71	68
Tréprostiniil seul 354 (41%) au terme de l'étude	88	79	73	70
Au moins 1 an tréprostiniil (n=538)		90	82	79
Avec traitements associés 15% des patients (n=130)	84			63

Sur les 860 patients, 199 (23 %) ont arrêté le traitement pour effets indésirables, 136 (16 %) sont décédés, 117 (14 %) ont arrêté le traitement suite à une détérioration de leur état, 29 (3%) ont retiré leur consentement et 11 (1 %) ont subi une transplantation. Les 199 arrêts de traitement pour effets indésirables étaient pour la plupart liés au traitement, douleur ou réaction au site d'injection dans 196 cas. 62 patients (7%) ont présentés des effets indésirables graves liés au tréprostiniil : infection au site d'injection, hypotension systémique, douleur au site d'injection, dyspnée, syncope et décompensation cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquents sont douleur au site d'injection (92%) et réaction au site d'injection (81%). Des complications liées au mode d'administration ont été observées chez 30% des patients, chez 26% des patients il s'agissait de défectuosité au niveau de la pompe.

98 patients (11 %) sont passés du tréprostiniil SC à un autre analogue des prostacyclines ; le bosentan a été combiné au tréprostiniil chez 105 patients (12 %) et au sildénafil chez 25 patients (3 %).

#### - éléments comparatifs éventuels et justification

L'analyse de sous-groupe non planifiée n'est pas prise en compte pour l'évaluation finale de la valeur thérapeutique.

### 3.3.1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont douleur au site d'injection et réaction au site d'injection (voir étude de Barst). En plus des effets locaux résultant de l'administration par perfusion cutanée, les effets indésirables observés sont liés aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines. Effets indésirables très fréquents (>10%): céphalées, vasodilatation, diarrhées, nausées, éruptions cutanées, douleur de la mâchoire, douleurs et réactions au site de perfusion, saignement ou hématome. Effets indésirables fréquents : sensations vertigineuses, hypotension, prurit, œdème. Les événements hémorragiques ont été fréquents avec une proportion plus élevée chez les patients prenant des anticoagulants : nombre accru d'épistaxis et de saignements d'origine digestive.

#### - interactions médicamenteuses prévisibles dans l'usage pratique de la spécialité

Des interactions sont décrites avec :

- les diurétiques, les antihypertenseurs et autres vasodilatateurs : risque d'hypotension systémique
- les agents antiagrégants plaquettaires, y compris les AINS et les anticoagulants : majoration du risque hémorragique.
- furosémide : clairance légèrement réduite du tréprostiniil.

### 3.3.1.3. Applicabilité

Contre-indication : HTAP pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive, insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche, insuffisance hépatique sévère, ulcère gastro-intestinal actif, hémorragie intracrânienne, traumatisme ou autre condition hémorragique, défauts valvulaires congénitaux ou acquis avec troubles cliniquement significatifs de la fonction myocardique non liés à une hypertension pulmonaire, cardiopathie ischémique sévère ou angine de poitrine instable, infarctus du myocarde dans les six derniers mois, insuffisance cardiaque décompensée en l'absence de suivi médical ; arythmies sévères ; événements cérébrovasculaires dans les trois derniers mois.

Interactions : voir 3.3.1.2.

Les études cliniques n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus en nombre suffisant pour tirer des conclusions. De même, il existe peu de données concernant les patients de moins de 18 ans. Le bénéfice du traitement par Remodulin sous-cutané n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'HTAP classe fonctionnelle NYHA IV.

Sur base des données disponibles, l'applicabilité pourrait être supérieure à celle de l'époprosténol. En effet, interruptions mêmes brèves, de l'administration de Flolan peuvent entraîner une rapide dégradation des symptômes, ce qui n'est pas décrit avec le tréprosténol. D'autre part, les complications sepsis et septicémie liées au mode d'administration iv du Flolan ne sont pas rencontrées avec le tréprosténol.

Sur base des données disponibles, l'applicabilité pourrait être comparable à celle du Tracleer et du Revatio.

#### **3.3.1.4. Confort d'utilisation**

Les conditionnements disponibles sont adéquats.

Le Remodulin s'administre en perfusion sous-cutanée continue. Le traitement sera initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP.

L'administration sous-cutanée continue se fait via un cathéter sous-cutané à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire. Les patients doivent être correctement formés à l'utilisation et à la programmation de la pompe, ainsi qu'à la connexion et à l'entretien du matériel de perfusion.

La décision d'entreprendre un traitement par Remodulin doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement sous-cutané pendant de longues périodes, éventuellement plusieurs années. Il convient, en particulier, d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et à surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure.

L'arrêt brutal ou la réduction importante et soudaine des doses peut provoquer un rebond de l'HTAP.

Le tréprosténol présente une demi-vie de 2 à 4h versus quelques minutes pour l'époprosténol.

Chimiquement il est stable et peut être administré à température ambiante, en solution physiologique. Son administration sous-cutanée permet d'éviter les complications inhérentes à une ligne veineuse permanente mais entraîne des douleurs chez 85% des patients et des réactions locales, hémorragies et hématomes.

Du fait des douleurs rencontrées chez de nombreux patients au site de perfusion, il est difficile d'établir que le confort d'utilisation est supérieur à celui du Flolan.

Par rapport au Tracleer et au Revatio qui sont des thérapies orales, son confort d'utilisation est nettement moindre.

#### **3.3.1.5. Degré de preuve des études cliniques**

Niveau 3B (2études d'observation de cohorte positives)

#### **3.3.2. Evidence issue de la pratique quotidienne**

Utilité (efficacité pratique), effets indésirables, applicabilité, confort d'utilisation

Données de la firme : 1243 patients atteints d'HTAP ont été traités dans le cadre d'études cliniques. Par ailleurs, environ 1000 patients aux USA et 225 patients en Europe sont actuellement en traitement.

Selon les chiffres en possession de la firme, 26 patients ont été traités en Belgique en 2004, 23 en 2005 et 21 en 2006 (jusqu'à avril).

#### **3.4. Analyse méthodologique des données pharmaco-économiques (classe 1)**

Pas de données

### 3.5. Incidence budgétaire

#### - Calcul du coût comme proposé par la firme

Dans sa demande de remboursement de Remodulin® de juillet 2006, le demandeur a fait état d'un rapport établi par IMS (International Marketing Service, Lamotte et al., 2006 [23]), se fondant sur un remboursement du tréprostinil de 130 €/mg et de l'époprosténol de 222 €/mg (correspondant à un prix ex-usine de 196,7 €/mg).

Etant donné que dans la présente demande le prix de Remodulin® a été ramené à 110 €/mg, et que le maximum de patients traités avec Remodulin® est estimé à 40 par an, l'estimation de l'impact budgétaire annuel devient:

$$€ 6.705.390 (1) \times 40/44 \times 110/130 = € 5.158.000.$$

Le demandeur dit se soumettre à une révision individuelle par la CRM endéans les 2 ans, afin de vérifier les conditions d'utilisation et le budget avancé.

Le demandeur s'engage à rembourser à 100% tout dépassement du montant de € 5.158.000 par an.

De plus, il s'engage à mettre gracieusement à la disposition des patients, l'appareillage d'administration sous-cutanée continue du Remodulin®, y compris les pompes d'injection.

**Tableau 9** : Comparaison entre les montants remboursables de Remodulin® et de Flolan®:

	REMODULIN	FLOLAN
Prix public	-	222 €/mg
Prix ex-usine	110 €/mg	196,7 €/mg
Montant remboursable	100% de 110 €/mg = 110 €/mg	60% (par fond de solidarité) de 196,7 €/mg = 118 €/mg

De ces chiffres il ressort selon le demandeur que le Remodulin® remboursé à 100%, serait 7% moins cher que le Flolan remboursé à 60% par le fonds de solidarité (222 €/mg (correspondant à un prix ex-usine de 196,7 €/mg)).

Enfin, l'administration sous-cutanée de Remodulin® requiert selon le demandeur moins d'hospitalisation que la perfusion intraveineuse de Flolan (2 à 3 versus 4 à 5 jours).

#### - Commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme

Les doses moyennes de tréprostinil sous-cutané dans l'étude clinique de Lang correspondent pour un patient de 70 kg à une dose moyenne administrée par jour de 2,62 mg/jour après un an, 3,23 mg/jour après 2 ans et 4,03 mg/jour après 3 ans, ce qui correspond à un coût prix ex-usine de 105.000 à 162.000€/an. Dans l'étude de Barst les doses moyennes après 2 et 3 ans sont légèrement supérieures, respectivement 3,63 et 4,23 mg/jour.

Le coût médicamenteux annuel par patient du bosentan est d'environ 39.000 € à la dose usuelle, celui du Thelin sera d'environ 32.000 €

Le coût annuel par patient du traitement par Revatio varie de 7.000 à 28.000 € en fonction de la posologie utilisée.

La proposition de prix faite par le demandeur est plus intéressante au niveau budgétaire que celle faite lors de la première demande de remboursement : la baisse de prix est de 15,4%. De plus, le demandeur s'engage à mettre gracieusement à la disposition des patients, l'appareillage d'administration sous-cutanée continue du Remodulin®, y compris les pompes d'injection ; ce coût est estimé à 25 €/jour, soit un coût annuel de 9.125 €/patient.

Le demandeur propose également de rembourser tout dépassement du montant de € 5.158.000 par an mais ceci nous semble inapplicable du point de vue juridique. De plus, vu le nombre de patients traités par an par Remodulin ces dernières années en Belgique, le chiffre de 40 patients par an semble particulièrement élevé et il est peu probable qu'il soit atteint dans les indications cliniques enregistrées actuellement avec le niveau de preuve actuel. Cette proposition ne devrait pas avoir de répercussion budgétaire.

La baisse de prix reste limitée par rapport au prix demandé par la CRM dans la PP de la première demande. La baisse de prix demandée par la CRM était justifiée par le prix des alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché (voir Proposition Définitive Flolan (dossier 1820) dernière proposition de la firme)).

#### 4. Conclusion générale

##### - Valeur thérapeutique (déterminée sur base des points 3.3.1 et 3.3.2)

Deuxième demande de remboursement du Remodulin 20 ml de solution pour perfusion (1mg/ml, 2,5mg/ml, 5mg/ml et 10mg/ml) pour une indication orpheline. Le premier dossier avait été introduit en classe 2, la présente demande est introduite en classe 1. Le Remodulin n'a pas le statut d'orphelin et a été enregistré selon la procédure de reconnaissance mutuelle.

Raison de l'avis négatif pour le premier dossier : « Le prix du Remodulin proposé par la Commission devait permettre de limiter le coût des prostacyclines en Belgique à celui observé actuellement en Hollande (prix ex-usine de 597,7011 €). Ce prix n'a pas été accepté par le demandeur qui n'a pas fait de contre-proposition. »

Le Remodulin est enregistré dans le 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).

##### **Efficacité/Utilité**

Le dossier comprend 1 essai clinique multicentrique, randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo et une étude rétrospective sur une période de suivi moyen de 26 mois (2 études similaires poolées) et 2 études observationnelles.

L'étude randomisée montre que le Remodulin améliore la capacité d'effort chez les patients traités pendant 12 semaines versus placebo. L'amélioration observée est toutefois modeste (sous-dosage du tréprostinil dans cette étude) si on la compare indirectement aux améliorations observées avec Tracleer, Revatio et Flolan dans des études similaires.

Une étude rétrospective montre une amélioration significative des critères d'efficacité primaire et secondaire. Si la dose est adaptée à la symptomatologie clinique, les effets sont maintenus à plus long terme. Une étude observationnelle prospective donne des résultats similaires.

Le Remodulin est un analogue du Flolan (HTAP classe NYHA III et IV) et devrait être comparé à celui-ci. Toutefois, de par son indication (HTAP classe NYHA III), le Remodulin devrait également être comparé aux autres alternatives thérapeutiques qui ont la même indication, le Tracleer et le Revatio. Ces différentes spécialités ont montrés leur efficacité avec un niveau de preuve plus important. Il n'existe pas d'études comparant ces différentes spécialités.

##### **Effets indésirables**

Les effets secondaires très fréquents sont : céphalées, vasodilatation, diarrhées, nausées, éruptions cutanées, douleur de la mâchoire, douleurs et réactions au site de perfusion, saignement ou hématome. Sont également fréquents : sensations vertigineuses, hypotension, prurit, œdème.

##### **Applicabilité**

Sur base des données disponibles, on peut estimer que le Remodulin est comparable au bosentan et au sildénafil et pourrait être supérieur à l'époprosténol. En effet, interruptions mêmes brèves, de l'administration de Flolan peuvent entraîner une rapide dégradation des symptômes, ce qui n'est pas décrit avec le tréprostinil. D'autre part, les complications sepsis et septicémie liées au mode d'administration iv du Flolan ne sont pas rencontrées avec le tréprostinil.

##### **Confort d'utilisation**

En ce qui concerne le confort d'utilisation, il est difficile d'établir qu'il est supérieur à celui du Flolan du fait des douleurs rencontrées chez de nombreux patients (85%) au site de perfusion ; il est inférieur à celui du bosentan et du sildénafil.

#### - Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives

Le Remodulin est une alternative au Tracleer, Thelin, Flolan et Revatio dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif, en classe fonctionnelle III suivant la NYHA. Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative versus époprostenol, sildénafil ou bosentan dans le dossier, on peut considérer que le tréprostiniil ne présente pas de plus value thérapeutique par rapport aux produits oraux déjà disponibles sur le marché. Par rapport au Flolan, il présente un avantage au niveau de l'applicabilité.

Il est considéré par les experts comme le traitement à utiliser chez les patients NYHA III dont l'évolution est rapidement défavorable (sous Tracleer, Thelin et/ou Revatio) ou comme alternative au Flolan (choix en fonction de la vitesse de l'amélioration nécessaire, des préférences du patient et du médecin prescripteur, des effets indésirables ou des complications rencontrées).

#### - Pharmaco-économie

Pas de données

#### - Budget

Le demandeur a baissé le prix de 15,4% par rapport à la première demande. Tout comme dans la première demande, il s'engage à mettre gracieusement à la disposition des patients, l'appareillage d'administration sous-cutanée continue du Remodulin®, y compris les pompes d'injection. Le demandeur s'engage également à rembourser à 100% tout dépassement du montant de € 5.158.000 par an (ce qui correspond à 40 patients/an) mais ceci nous semble inapplicable du point de vue juridique.

L'économie réalisée par rapport au Flolan (prix actuellement remboursé par le FSS) est de 7 % selon le demandeur mais il s'agit du prix facile du Flolan (voir Proposition Définitive Flolan (dossier 1820) dernière proposition de la firme)).

Les doses moyennes de tréprostiniil sous-cutané utilisées (Lang 2006) correspondent à un coût prix ex-usine de 105.000 à 162.000€/an

Le coût supplémentaire moyen par rapport au Tracleer serait de plus de 90.000 € /patient/an.

Le coût supplémentaire moyen par rapport au Tracleer+Revatio serait de plus de 60.000 €/patient/an.

## 5. Références étayant l'évaluation

1. Rich S et al. Ann Intern Med 1987; 107:216-23
2. Farber WH et al. Pulmonary Arterial Hypertension. NEJM 2004; 351,16:1655-1665
3. Sanchez O et al. Rev Méd Interne 2002; 23: 41-54.
4. Fagan KA et al. Prog in Cardiovasc Dis 2002; 45:225-34
5. Humbert M et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. NEJM 2004;351,14:1425-1434
6. Galiè et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
7. Simonneau et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary artery hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med.2002;165:800-4
8. Oudiz et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Chest 2004;126:420-7
9. Lang et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. Chest 2006; 129:1636-43
10. Paciocco G et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension.
11. EPAR
12. Données internes INAMI
13. Notice scientifique
14. Sitbon et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40:780-788
15. McLaughlin et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002;106:1477-1482
16. McLaughlin VV et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2005; 25(2):244-9

17. Sitbon O et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. Thorax. 2005;60(12):1025-30
18. Badesch et al. Medical treatment for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004a; 126 (Suppl): 35S-62S.
19. Vachiery et al. Transitioning from iv epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. Chest 2002;121:1561-5
20. Notice scientifique US
21. Paciocco G et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension.
22. Budev M.M. et al. Overview of treprostinil sodium for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Drugs Today (Barc.) 2004; 40:225-34
23. Barst R.J. et al. Long-term outcome in pulmonary hypertension patients treated with subcutaneous Treprostenil. Eur. Resp. J. 2006 ;28 : 1195-203
24. EPAR Thelin
25. EPAR Revatio

## 6. Questions à la firme

1. Pourquoi le demandeur introduit-il le dossier en classe I sans en remplir les conditions ? Pourquoi n'a-t-il pas fait une demande de reconnaissance du statut d'orphelin ?
2. Quels sont les prix ex-usine et les modalités de remboursement du Remodulin dans les autres pays européens et plus particulièrement en Hollande (coût réel par patient) ?
3. Combien de patients seront traités en monothérapie et quel sera, selon les estimations du demandeur, le nombre de patients qui recevront une combinaison du Remodulin avec les autres traitements ?
4. Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation du Remodulin en combinaison avec les autres traitements cités au point 3.1.3. ?
5. Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation du Remodulin chez des patients en classe II en IV NYHA ?
6. Qu'advient du traitement des patients qui ont du arrêter le traitement le Remodulin suite aux douleurs au site de perfusion ?
7. L'administration iv exige-t-elle une autre forme galénique ou la forme sc peut-elle être utilisée en iv ?
8. Le Remodulin est aussi utilisé en perfusion iv continue, le demandeur peut-il fournir les résultats des études réalisées, peut-il également préciser le dosage utilisé, le nombre de patients en Belgique, les raisons pour lesquelles la perfusion iv est utilisée et quand un enregistrement éventuel est prévu?
9. Des demandes d'extension de l'indication enregistrée sont-elles prévues dans le futur ?
10. Le demandeur s'engage à rembourser à 100% tout dépassement du montant de € 5.158.000 par an, quelles sont les modalités pratiques que le demandeur envisage d'appliquer à ce niveau ?

<p>Ce rapport a été rédigé conformément aux Procédures internes de qualité; la seconde lecture par un expert interne indépendant au dossier a été d'application pour ce rapport.</p>
--