

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 juillet 2014

ADEMPAS 0,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 42 comprimés (CIP : 34009 278 489 1 9)

ADEMPAS 1 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 42 comprimés (CIP : 34009 278 493 9 8)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 278 495 1 0)

ADEMPAS 1,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 42 comprimés (CIP : 34009 278 496 8 8)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 278 498 0 0)

ADEMPAS 2 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 42 comprimés (CIP : 34009 278 499 7 8)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 278 501 1 0)

ADEMPAS 2,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 42 comprimés (CIP : 34009 278 502 8 8)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 278 504 0 0)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

DCI	riociguat
Code ATC (2014)	C02KX05 (antihypertenseurs)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une HTP-TEC inopérable, • Une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. <p>Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.»</p>

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - modéré dans l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II ou III chez les patients adultes, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. - modéré dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Hypertension artérielle pulmonaire</u> Les spécialités ADEMPAS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles. ➤ <u>Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</u> Les spécialités ADEMPAS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Hypertension artérielle pulmonaire</u> L'efficacité d'ADEMPAS a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, du même ordre que les spécialités orales indiquées dans l'HTAP de classe fonctionnelle II à III. Il est notable qu'ADEMPAS ne peut être utilisé en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et que le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients fréquemment sous traitement anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptysie grave récents. Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS font partie des traitements spécifiques symptomatiques disponibles dans l'HTAP de classe II et dans l'HTAP de classe III en première intention, en monothérapie ou en association avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline uniquement. ➤ <u>Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</u> L'efficacité des spécialités ADEMPAS, indiquées dans l'HTP-TEC inopérable, ou persistante ou récurrente après chirurgie, a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Il est à noter qu'en termes de tolérance, le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients fréquemment sous traitement anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptysie grave récents. Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS ont une place dans le traitement symptomatique de l'HTP-TEC inopérable, ou persistante ou récurrente après chirurgie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 27 mars 2014 (procédure centralisée)</p> <p>Dans l'indication HTP-TEC : ATU nominatives octroyées entre le 31 janvier et le 25 mars 2014 et ATU de cohorte depuis le 24 février 2014</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- Registre international sur quatre ans chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (Indications retenues : HTAP du groupe I et HTP-TEC du groupe IV) pour évaluer le profil de tolérance- Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament orphelin (date de désignation : 20 décembre 2007)</p> <p>Médicament à prescription hospitalière</p> <p>Prescription réservée à certains spécialistes (Spécialistes en Pneumologie, Cardiologie et Médecine interne)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière</p>

Classification ATC	<p>2014</p> <p>C Système cardiovasculaire</p> <p>C02 Antihypertenseurs</p> <p>C02K Autres antihypertenseurs</p> <p>C02KX Autres antihypertenseurs</p> <p>C02KX05 riociguat</p>
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ADEMPAS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ADEMPAS est un médicament orphelin qui, dans l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique inopérable ou, persistante ou récurrente après traitement chirurgical, a fait l'objet de quatre ATU nominatives et d'une ATU de cohorte depuis le 24 février 2014 (9 patients).

Son principe actif, le riociguat, est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, le premier d'une nouvelle classe de traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire, utilisant la même voie d'action que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, mais en amont de ceux-ci.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

- une HTP-TEC inopérable,
- une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical,

dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite.»

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTP-TEC ou de l'HTAP.

Posologie

Phase d'adaptation posologique

La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour, si la pression artérielle systolique est ≥ 95 mmHg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension. Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) (voir rubrique 5.1).

En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mmHg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose sera maintenue; si le patient présente des signes ou symptômes d'hypotension, la dose devra être réduite de 0,5 mg trois fois par jour.

Dose d'entretien

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique sera maintenue, sauf si des signes et symptômes d'hypotension apparaissent, auquel cas elle devra être diminuée.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour).

En cas d'oubli, le traitement sera poursuivi en prenant la dose suivante à l'heure habituelle.

En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée.

Prise alimentaire

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Néanmoins, les concentrations plasmatiques de riociguat peuvent être plus élevées lors d'une prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas (voir rubrique 5.2). Par conséquent, par mesure de précaution, le passage d'une prise d'Adempas au cours du repas à une prise d'Adempas en dehors des repas n'est pas recommandé en particulier chez les patients prédisposés au risque d'hypotension.

Populations particulières

L'adaptation posologique individuelle lors de l'initiation du traitement permet d'ajuster la dose pour chaque patient.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de riociguat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. [...] Par conséquent, en l'état actuel des données, l'utilisation de riociguat doit être évitée chez les enfants et les adolescents en cours de croissance (voir rubrique 4.4 du RCP).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés (65 ans ou plus), le risque d'hypotension est plus élevé. Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Adempas n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). En l'absence de donnée, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3 du RCP).

Une augmentation de l'exposition systémique au riociguat a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (voir rubrique 5.2). Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence chez ces patients.

Insuffisance rénale

Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et aucune donnée n'est disponible chez les patients dialysés. En conséquence, l'utilisation d'Adempas n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de <50 à 30 ml/min), l'exposition systémique au riociguat observée est plus élevée (voir rubrique 5.2 du RCP). Le risque d'hypotension est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Tabagisme

Il est fortement conseillé aux fumeurs d'arrêter de fumer en raison du risque de réponse plus faible au traitement. Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Une augmentation de la posologie jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour peut être nécessaire chez les fumeurs ou les patients qui commencent à fumer pendant le traitement (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP).

Une diminution de la posologie peut être nécessaire chez les patients qui arrêtent de fumer. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les hypertensions pulmonaires sont classées dans cinq groupes, parmi lesquels¹ :

- l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qu'elle soit idiopathique, héritable, induite par des médicaments ou toxiques, ou compliquant l'évolution de certaines pathologies (pathologies respiratoires chroniques, connectivite, cardiopathie congénitale, hypertension portale, infection par le VIH...);
- l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Ces deux types d'hypertension pulmonaire se définissent par une pression artérielle pulmonaire moyenne > 25 mmHg au repos évaluée par cathétérisation cardiaque droite et une pression précapillaire \geq 15 mmHg^{2,3}.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite. Les symptômes surviennent surtout à l'effort et incluent dyspnée, faiblesse, douleurs thoraciques, lipothymies et syncopes. Sa prévalence serait de 15 cas par million d'adultes^{4,5}.

Outre la combinaison de plusieurs médicaments spécifiques et d'interventions chirurgicales, la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire comprend des mesures générales (activités sportives lorsqu'elle est possible, prévention des infections), et des traitements associés tels que les anticoagulants et diurétiques, ainsi que l'oxygénothérapie. Le recours aux médicaments spécifiques dépend de la vasoréactivité artérielle (test au monoxyde d'azote lors du cathétérisme) et est adaptée à la sévérité de la maladie selon la classification fonctionnelle de l'OMS de 1998 (voir tableau 1).

Les traitements spécifiques recommandés dans l'HTAP de classe I à III avec vasoréactivité artérielle sont les inhibiteurs calciques². En cas de non vasoréactivité artérielle pulmonaire ou d'échec des inhibiteurs calciques, le traitement fait appel :

- aux prostacylines (et analogues) : epoprostenol, tréprostinil, iloprost, beraprost
- aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, ambrisentan,
- aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildenafil, tadalafil

L'algorithme de traitement est décrit dans le tableau 1². En cas de nouvel échec, une combinaison des thérapies est discutée. En cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal, la transplantation pulmonaire ou une septostomie auriculaire endovasculaire dans l'attente de la transplantation peuvent être des alternatives thérapeutiques en dernière intention³.

Chez la majorité des patients avec HTAP, les besoins thérapeutiques sont donc théoriquement couverts par l'utilisation ces trois classes de traitements spécifiques de l'HTAP. Le riociguat, est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, le premier d'une nouvelle classe de traitement symptomatique spécifique de l'hypertension pulmonaire, utilisant la même voie d'action que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, mais en amont de ceux-ci.

La réponse au traitement de l'hypertension pulmonaire est évaluée en fonction de l'augmentation de la distance parcourue lors du test de marche sur 6 minutes (>380 ou 440m), du retour à une classe fonctionnelle I à II, de la normalisation des paramètres hémodynamiques et

¹ Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl):D34-41.

² Galie N, Hoeper M, Humbert M 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. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

³ Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2007

⁴ Humbert M et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.

⁵ Les cahiers d'Orphanet, série Maladies rares. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. 2013

échographiques, du taux de NT-proBNP, ainsi que d'une consommation d'oxygène maximale >15mL/min/kg⁶.

Tableau 1. Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'HTAP selon la classe de l'OMS et pour un test de vasoréactivité **néгатif** basé sur le meilleur niveau de preuve.

Classe fonctionnelle OMS		Traitement
I	HTAP sans limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles qui n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques	Pas de consensus thérapeutique
II	HTAP avec limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques qui induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos	Ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente peut être discutée.</i>
III	HTAP avec limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques qui, même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos.	Ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil En 2^{ème} intention : epoprostenol IV, iloprost inhalé, treprostinil <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente peut être discutée.</i>
IV	HTP avec incapacité à réaliser toute activité physique et ou signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peuvent apparaître même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique	Epoprostenol IV <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente peut être discutée.</i>

Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est une complication rare mais grave de la maladie thrombo-embolique veineuse, qui elle, est fréquente. L'HTP-TEC est caractérisée par la persistance de thrombi sous forme d'un tissu organisé, obstruant les artères pulmonaires. La conséquence de cette obstruction est une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, aboutissant à une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite progressive.

L'HTP-TEC est une maladie rare, sa prévalence serait de 3/100 000 mais des données récentes suggèrent qu'elle est sous diagnostiquée^{5,7}. Les patients présentent habituellement une dyspnée d'effort progressive, avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque droite (fatigue, palpitations, syncope ou oedèmes). Un délai, de quelques mois à quelques années, sépare habituellement l'événement initial (embolie aiguë) de l'apparition des signes cliniques (deux ans après pour 3,8 % des patients ayant présenté une embolie pulmonaire⁵).

La prise en charge thérapeutique comprend des traitements de support tels qu'une anticoagulation au long cours et des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire⁸. La thrombo-endarterectomie pulmonaire est le traitement de choix, quand elle est possible, car elle permet de restaurer une fonction cardiorespiratoire quasi normale. L'exploration par angiographie pulmonaire (couplée au cathétérisme droit) permet de déterminer le degré d'altération hémodynamique et d'évaluer l'opérabilité : la thromboendarterectomie doit être proposée s'il existe une bonne

⁶ McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;25 Suppl:D73-81.

⁷ McLaughlin VV, Archer S, Badesch D et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1574-619.

⁸ Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011;154s:54-60.

corrélation entre les résistances vasculaires pulmonaires (degré d'hypertension pulmonaire) et l'obstruction anatomique (localisation proximale ou distale et extension des thrombi).

Lorsque l'intervention n'est pas possible (lésions distales, comorbidités), la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire peut être envisagée. Une technique récente, l'angioplastie pulmonaire, en cours de développement, pourrait représenter une alternative thérapeutique chez les patients inopérables. Le recours aux traitements spécifiques de l'HTAP (cf ci-dessus) est également recommandé dans cette situation, ainsi que chez les patients qui présentent des symptômes résiduels ou récurrents après avoir subi une thrombendarterectomie. Néanmoins, les données sont limitées et aucune thérapie n'a été approuvée aux Etats-Unis et en Europe, et ne dispose de l'AMM dans cette indication ².

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Dans l'hypertension artérielle pulmonaire

6.1.1 Médicaments

Il s'agit des médicaments spécifiques indiqués dans le traitement des classes fonctionnelles II à III de l'HTAP, administrés en sus des traitements de support (anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie), à savoir :

- les antagonistes des récepteurs de l'endothéline,
- les analogues de la prostacycline (n'interviennent pas dans le traitement de l'HTAP de classe II),
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline					
TRACLEER (bosentan) <i>Actelion Pharmaceuticals France</i>	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III. L'efficacité a été démontrée dans : - l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale) - l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée. - l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
VOLIBRIS (ambrisentan) <i>GlaxoSmithKline</i>	VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités VOLIBRIS dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
Analogues de la prostacycline					
REMODULIN (tréprostinil) <i>Bioprojet Pharma</i>	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).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités REMODULIN dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) <i>GlaxoSmithKline</i>	FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : - hypertension artérielle pulmonaire idiopathique - familiale ou sporadique, - hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique, Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Important	Compte tenu de l'effet connu et démontré sur la survie, de sa place dans la stratégie thérapeutique notamment chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV, la Commission de la transparence considère que FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients atteints d'une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.	Oui (Coll)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
VENTAVIS (iloprost) Bayer HealthCare	Traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité VENTAVIS dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)
Inhibiteurs de la phosphodiesterase					
REVATIO (sildénafil) Pfizer	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité REVATIO dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)
	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. »	06/06/2012 (extension d'indication pédiatrique)	Modéré	L'utilisation de préparations extemporanées à partir de comprimés de sildénafil fait partie de la pratique clinique actuelle, cette utilisation étant justifiée par le peu d'alternatives thérapeutiques adaptées à l'usage en pédiatrie. Les formes pharmaceutiques disponibles et développées pour les spécialités REVATIO répondent aux exigences de qualité et de sécurité pour une administration chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, en l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la Commission de la transparence considère que : <ul style="list-style-type: none"> - REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP, - REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable, est un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP et chez les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés. 	Oui (Coll)
ADCIRCA (tadalafil) Lilly France	ADCIRCA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III, selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité ADCIRCA dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.	Oui (Coll)

1 **6.1.2 Autres technologies de santé**

2 La transplantation pulmonaire ou une septostomie auriculaire endovasculaire dans l'attente de la
3 transplantation peuvent être proposées en dernière intention en cas d'échec des traitements
4 précités.

5
6 **► Conclusion**

7 **Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents dans cette**
8 **indication.**

9

10 **06.2 Dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique**

11 **6.2.1 Médicaments**

12 Malgré les recommandations (cf rubrique « 05. Besoin thérapeutique), aucun des médicaments
13 sus-cités ne possèdent d'AMM dans le traitement de l'HTP-TEC, qu'elle soit inopérable, ou
14 persistante/récurrente après traitement chirurgical.

15

16 **6.2.2 Autres technologies de santé**

17 Sans objet.

18

19 **► Conclusion**

20 **Il n'existe aucun comparateur dans cette indication.**

21

22

1 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

2 L'AMM attribuée dans les pays étrangers ainsi que la prise en charge sont décrites dans le tableau
3 suivant :

Pays	Date d'AMM	AMM	Prise en charge	
			Oui/Non (date)	Population
Suisse	22 nov. 2013	ADEMPAS est indiqué chez les patients présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) non opérable et chez les patients présentant une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.	Oui 8 oct. 2013	AMM
Etats-Unis	8 oct. 2013	ADEMPAS est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC) indiqué dans le traitement de l'adulte présentant : <ul style="list-style-type: none"> • Une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique persistante/récurrente (Groupe OMS 4) après traitement chirurgical ou une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique inopérable dans le but d'améliorer la capacité à l'effort et la classe fonctionnelle OMS. • Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Groupe OMS 1) dans le but d'améliorer la capacité à l'effort et de retarder l'aggravation clinique. L'efficacité a été démontrée chez des patients sous Adempas en monothérapie ou en association avec des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou prostacyclines. [...]	Oui 1 janv. 2014	AMM
Canada	19 sept. 2013	ADEMPAS (riociguat) est indiqué pour le traitement : <ul style="list-style-type: none"> • De l'HTP-TEC non opérable (groupe OMS 4) • de l'HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical chez les patients adultes (≥ 18 ans) présentant une hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III. ADEMPAS ne doit être utilisé que par des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'HTP-TEC.	Oui 24 avril 2014	AMM
	6 mars 2014	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire [(HTAP) groupe 1 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)] seul ou en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les adultes (≥18 ans) atteints d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.	En cours d'évaluation	
Japon	17 janvier 2014	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) non opérable, ou HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical.	Oui Mars 2014	AMM (HTP-TEC)
Chili	27 déc. 2013	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Groupe OMS 1) chez l'adulte dans le but d'améliorer la capacité à l'effort, la classe fonctionnelle OMS et de retarder l'aggravation clinique. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) persistante/récurrente (Groupe OMS 4) chez l'adulte après traitement chirurgical ou HTP-TEC inopérable dans le but d'améliorer la capacité à l'effort et la classe fonctionnelle OMS.	En cours d'évaluation	
Australie	7 avril 2014	Adempas, en monothérapie ou en association avec des traitements approuvés dans l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, ou prostacyclines par voie inhalée ou par voie sous-cutanée), est indiqué dans le traitement de : <ul style="list-style-type: none"> • l'HTAP idiopathique, • l'HTAP héritable, • l'HTAP associée à une connectivite ou • l'HTAP associée à une maladie cardiaque congénitale chez les patients adultes présentant des symptômes de classe fonctionnelle OMS II, III ou IV. Adempas est indiqué dans le traitement de : <ul style="list-style-type: none"> • l'HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical ou • l'HTP-TEC inopérable, chez les patients adultes présentant des symptômes de classe fonctionnelle OMS II, III ou IV.	En cours d'évaluation	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités ADEMPAS s'appuie sur les données de :

- deux études de phase III en double aveugle contre placebo : l'étude PATENT-1 (12934) dans l'HTAP et l'étude CHEST-1 (11348) dans l'HTP-TEC ;
- deux études de suivi en ouvert non comparatives, en cours : l'étude PATENT-2 (12935) et l'étude CHEST-2 (11349) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme chez les patients ayant complété les études PATENT-1 et CHEST-1, respectivement.

Il est à noter que les résultats d'efficacité des études PATENT-2 et CHEST-2, non comparatives et en ouvert, provenant d'une analyse intermédiaire, sont de nature descriptive, et ne seront pas décrits dans ce document.

08.1 Efficacité

8.1.1 Dans l'hypertension artérielle pulmonaire : étude PATENT-1

Méthodes

L'étude PATENT-1 est une étude randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique⁹, et a été réalisée entre 2008 et 2012.

L'objectif principal était de comparer l'efficacité du riociguat 1,0-2,5mg par rapport au placebo chez des patients ayant une HTAP symptomatique, déjà traités ou non par analogues de prostacycline (AP) ou antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE).

Critères de sélection des patients

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge compris entre 18 et 80 ans ;
- HTAP symptomatique du groupe 1 (classification de Venise¹⁰) évaluée par cathétérisme cardiaque droit dans les six semaines précédentes, et d'origine idiopathique, ou héréditaire, induite par des médicaments anorexigènes ou des amphétamines, ou encore associée à une connectivite, à une cardiopathie congénitale (intervention chirurgicale datant de plus de 360 jours), ou à une hypertension portale avec cirrhose hépatique ; l'HTAP devait être caractérisée par :
 - o un périmètre de marche au test de marche de 6 minutes compris entre 150 et 450 m,
 - o des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 300 dyn.s.cm⁻⁵,
 - o une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg ;
- ne pas avoir été prétraité par ARE ou AP ou ne pas avoir eu de modifications de ces traitements (ARE ou AP par voie orale, inhalée ou sous-cutanée) depuis 90 jours ;
- en cas de traitement non spécifique : l'instauration d'un traitement anticoagulant ou la modification d'un traitement par diurétique devait avoir eu lieu plus de 30 jours avant l'inclusion et plus de 90 jours pour la modification d'une oxygénothérapie.

Parmi les principaux critères de non-inclusion :

- femme enceinte ou allaitante ;
- traitement par AP intra-veineux, inhibiteurs de la phosphodiesterase, ou dérivés nitrés dans les 90 jours précédant l'inclusion ;

⁹ 124 centres dont Europe (47% des inclusions), Chine, Australie, Japon, Singapour, Corée du Sud, Taïwan, Thaïlande, Canada, Etats-Unis, Argentine, Brésil, Mexique.

¹⁰ La classification de Venise 2003 intègre l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et l'HTAP associée à une maladie veino-occlusive ou un hémangiome capillaire pulmonaire, alors que la classification de Nice 2013, distingue ces éléments en 1' et 1''.

- 1 - maladie pulmonaire obstructive d'intensité modérée à sévère (volume expiratoire maximal
2 par seconde <60%) ou restrictive sévère (capacité respiratoire totale <70%) ;
3 - gazométrie artérielle avant inclusion : SaO₂ <88 %, PaO₂ <55mmHg, PaCO₂ >45 mmHg ;
4 - au cours des 90 jours précédents : antécédent d'hypertension ou d'hypotension artérielle
5 non contrôlée, de fibrillation ou de flutter auriculaire, d'insuffisance cardiaque gauche
6 (FEVG<40%) ;
7 - fréquence cardiaque inférieure à 50 ou supérieure à 105 battements par minute lors de la
8 randomisation ;
9 - hypertension veineuse pulmonaire, cardiomyopathie obstructive hypertrophique,
10 coronaropathie sévère avérée ou présumée, athérosclérose symptomatique, affection
11 valvulaire ou du myocarde (hormis insuffisance valvulaire tricuspide due à une
12 hypertension pulmonaire) ;
13 - insuffisance rénale sévère ou signes avérés de dysfonction hépatique.

14 Traitements administrés

15 Une analyse exploratoire prévoyait d'évaluer l'efficacité du riociguat à une dose maximale de 1,5
16 mg dans la même population. Les patients ont donc été randomisés en trois groupes de traitement
17 (randomisation 4 :2 :1 stratifiée sur le statut de prétraitement ou non par ARE ou AP),
18 respectivement :

- 19
20 - groupe riociguat 1,0-2,5 mg à une dose comprise entre 1,0 et 2,5 mg trois fois par jour,
21 - groupe placebo,
22 - groupe riociguat 1,0-1,5 mg à une dose comprise entre 1,0 et 1,5 mg trois fois par jour.

23 Le traitement était administré pendant 12 semaines et comportait :

- 24 - une phase d'adaptation posologique de huit semaines, avec pour le riociguat, une dose
25 initiale de 1,0 mg 3x/j et une adaptation par palier de 0,5 mg 3x/j toutes les deux semaines,
26 en fonction de la pression artérielle systolique périphérique (PAS) :
27 o augmentation de 0,5 mg 3x/j pour une PAS≥95mmHg,
28 o diminution de 0,5 mg 3x/j pour une PAS≤90mmHg,
29 o arrêt de 24h puis reprise avec une dose diminuée de 0,5 mg 3x/j pour une
30 PAS≤90mmHg accompagnée de symptômes cliniques d'hypotension.
31 - une phase d'entretien de quatre semaines au cours de laquelle la dose de riociguat ne
32 pouvait pas être augmentée.

33 Il est à noter que des traitements par ARE ou AP ne devaient pas être instaurés chez les patients
34 naïfs de traitement à l'inclusion, ou ne devaient pas être modifiés chez les patients déjà traités à
35 l'inclusion.

36 Critères de jugement

37 Le critère de jugement principal était la variation du périmètre de marche au test de marche de 6
38 minutes à l'issue des 12 semaines de traitement par rapport à la valeur d'inclusion.

39 Les critères de jugement secondaires pertinents étaient, à l'issue des 12 semaines par rapport à
40 l'inclusion :

- 41
42 - le score de changement de classe fonctionnelle de sévérité de l'HTAP (dégradation ou
43 amélioration d'un certain nombre de classes) ;
44 - le délai d'aggravation clinique défini comme le délai de survenue d'un décès (toute cause
45 confondue), d'une transplantation pulmonaire ou cardiaque, d'une atrioseptostomie, ou
46 d'un des événements suivants en lien avec une exacerbation de l'HTAP : hospitalisation,
47 initiation d'un traitement spécifique ou ajustement du traitement pré-existant par AP,
48 diminution de plus de 15% du périmètre de marche au test de 6 minutes par rapport à
49 l'inclusion ou de plus de 30% par rapport à la visite précédente, augmentation de la
50 sévérité selon la classification fonctionnelle ;
51 - la variation des résistances vasculaires pulmonaires,
52 - la variation du taux de NT-proBNP ;
53 - la variation du score de dyspnée par l'échelle de Borg CR10 (mesuré en fin de test du
54 périmètre de marche de 6 minutes) ;
55 - la variation des scores d'échelle de qualité de vie (échelle EQ-5D et Living with Pulmonary
56 Hypertension Questionnaire).

57

1 Analyse statistique

2 La comparaison du groupe riociguat 1,0-2,5 mg avec le groupe placebo a été réalisée sur la
3 population en intention de traiter (ITT) via une analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur le
4 périmètre de marche à l'inclusion, la région géographique et le statut patient naïf/prétraité par ARE
5 ou AP. Il est à noter que parmi les critères de jugement secondaires, le score de changement de
6 classe fonctionnelle de sévérité ainsi que la variation des scores de dyspnée (Borg C10) ont été
7 comparés dans les deux groupes par un test de Wilcoxon stratifié ; les délais d'aggravation
8 clinique ont été comparés par un test du log-rank (risque $\alpha=0,05$).

9 En posant l'hypothèse d'un écart absolu de 25 m au test de marche entre le groupe riociguat 1,0-
10 2,5 mg et le groupe placebo, avec un écart-type de 70 m, pour une puissance de 90 % et un risque
11 α de 5 %, le nombre de sujets nécessaires était de 250 patients dans le groupe riociguat 1,0-2,5
12 mg et de 125 patients dans le groupe placebo.

13

14 Résultats

15

16 Exposition au traitement

17 Parmi les 445 patients inclus et randomisés, 443 ont reçu au moins une fois le traitement, soit 254
18 patients dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg, 126 patients dans le groupe placebo et 63 patients
19 dans le groupe riociguat 1,0-1,5 mg. Parmi les patients inclus, 405 ont reçu le traitement jusqu'au
20 terme de l'essai. Les durées moyennes de traitement et pourcentages d'arrêt ont été similaires
21 dans les trois groupes de traitement (Tableau 1).

22

23 Tableau 1. Exposition au traitement dans l'étude PATENT-1.

	Riociguat 2.5 mg N=254	Placebo N=126	Riociguat 1,5 mg N=63
Durée de traitement (jours),			
moyenne (écart-type)	81,4 (15,6)	78,2 (20,5)	80,0 (18,6)
Médiane (étendue)	85,0 (1-97)	84,5 (1-94)	85,0 (12-96)
Interruption de traitement,			
Total, <i>n</i> (%)	17 (6,7)	16 (12,6)	7 (10,9)
Pour évènement indésirable, <i>n</i> (%)	8 (3,1)	7 (5,5)	1 (1,6)

24

25 Caractéristiques des patients

26 Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les trois groupes de traitement, avec
27 une majorité de femmes (79 %). L'âge moyen était de 50,6 ans ($\pm 16,5$), et un quart des sujets
28 avait 65 ans et plus. Environ 6 % des patients étaient fumeurs. Les types d'HTAP les plus
29 fréquents chez les patients inclus étaient l'HTAP idiopathique (61,4%) suivie de l'HTAP associée à
30 une connectivite (25,1%). La majorité des patients (95%) avaient une HTAP de niveau II ou III
31 (classification fonctionnelle de l'OMS), avec la répartition suivante :

- 32 - niveau II : 42,5 % dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg contre 47,6 % dans le groupe
33 placebo (et 30,2 % dans le groupe riociguat 1,0-1,5mg) ;
- 34 - niveau III : 55,1 % dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg contre 46 % dans le groupe placebo
35 (et 61,9 % dans le groupe riociguat 1,0-1,5mg).

36 Aucune différence n'a été retrouvée en termes de classification fonctionnelle entre le groupe
37 riociguat 1,0-2,5mg et le groupe placebo.

38 Le périmètre de marche au test des marche de 6 minutes était supérieur ou égal à 380 m pour
39 45,2 % des patients du groupe riociguat 1,0-2,5 mg et 57,9 % des patients du groupe placebo.

40 Environ 26 % des patients des groupes riociguat ont reçu des inhibiteurs calciques pendant
41 l'étude, contre 20 % dans le groupe placebo.

42

43 Efficacité sur le critère de jugement principal

44 La variation moyenne du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et
45 la 12^{ème} semaine a été de + 29,6 m pour le groupe riociguat 1,0-2,5 mg et de - 5,6 m pour le
46 groupe placebo (Tableau 2). La variation du périmètre de marche a été supérieure dans le groupe
47 riociguat 1,0-2,5 mg par rapport au groupe placebo avec une différence intergroupe de 35,8 m (IC
48 95 % [20,1;51,1]). L'analyse per-protocole retrouve des résultats similaires.

49

50

1 Tableau 2. Variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 12 semaines

Test du périmètre de marche (mètres)	Riociguat 2,5 mg N=254	Placebo N=126	Riociguat 1,5 mg N=63
Population en intention-de-traiter			
A l'inclusion			
Moyenne (écart-type)	361,4 (67,7)	367,8 (74,6)	363,2 (66,6)
Médiane (min-max)	374,5 (160 ; 468)	391,0 (150 ; 450)	385,0 (158 ; 448)
Variation entre l'inclusion et la dernière visite			
Moyenne (écart-type)	29,6 (65,8)	-5,6 (85,5)	31,1 (79,3)
Médiane (min-max)	30,0 (-430 ; 279)	8,5 (-400 ; 204)	32,0 (-415 ; 190)
Différence des moyennes des moindres carrés (riociguat 2,5 – placebo)			
[IC95%]	35,8 [20,1 ; 51,5]		
p (ANCOVA)	<10 ⁻⁴		
Population per-protocole			
A l'inclusion			
Moyenne (écart-type)	364,0 (65,2)	373,5 (69,0)	362,2 (69,0)
Médiane (min-max)	375,0 (160-450)	394,5 (155-450)	385,0 (158-448)
Variation entre l'inclusion et la dernière visite			
Moyenne (écart-type)	36,3 (55,7)	2,9 (73,0)	35,3 (81,5)
Médiane (min-max)	35,0 (-180-279)	12,0 (-348-204)	34,0 (-415-190)
Différence des moyennes des moindres carrés (riociguat 2,5 – placebo)			
[IC95%]	33,52 [19,0 ; 48,0]		
p (ANCOVA)	<10 ⁻⁴		

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

La classe fonctionnelle de sévérité a été inchangée à la fin des 12 semaines pour la majorité des patients (75,6 % des patients du groupe riociguat 1,0-2,5 mg et 71,2 % du groupe placebo). Le pourcentage de patients avec passage à une classe fonctionnelle moins sévère a été plus élevé dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg (20,5 %) que dans le groupe placebo (14,4 %), et le pourcentage de patients avec dégradation à une classe plus sévère a été plus faible avec respectivement 2,8 % et 12,0 % de patients (p=0,003).

Une aggravation clinique de l'HTAP (en lien avec un évènement clinique) a été retrouvée chez trois patients du groupe riociguat 1,0-2,5 mg et chez huit patients du groupe placebo (p=0,005). Compte tenu de ces effectifs, l'intérêt de cette comparaison apparaît limité.

La diminution des résistances vasculaires pulmonaires et du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la 12^{ème} semaine a été supérieure dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg par rapport au placebo (Tableau 3). Ces résultats sont à interpréter en tenant compte de la grande variabilité individuelle de ces critères.

La variation du score de dyspnée (échelle Borg) a été de -0,4 dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg et de 0,1 dans le groupe placebo, à 12 semaines par rapport à un score initial de 3,9 dans les deux groupes (p=0,002). Peu de différences ont été retrouvées en termes de qualité de vie.

24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Paramètres fonctionnels	Riociguat 2.5 mg N=232	Placebo N=107	Riociguat 1.5 mg N=58
Résistances vasculaires pulmonaires (dyn.s.cm⁻⁵)			
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	791,0 (452,6)	834,1 (476,7)	847,8 (548,2)
Variation entre inclusion et dernière visite, moy (E-T)	-223,3 (260,1)	-8,9 (316,6)	-167,8 (320,2)
Différence des moyennes des moindres carrés*	-225,7		
[IC95%]	[-281,4;-170,1]		
p (ANCOVA)	<10 ⁻⁴		
Taux de NT-proBNP (pg/mL)			
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	1026,7 (1799,2)	1228,1 (1774,9)	1189,7 (1404,7)
Variation entre inclusion et dernière visite, moy (E-T)	-197,9 (1721,3)	232,4 (1011,1)	-471,5 (913,0)
Différence des moyennes des moindres carrés*	-431,8		
[IC95%]	[-781,5;-82,1]		
p (ANCOVA)	0,01		

*Différence (riociguat 1,0-2,5 mg - placebo)

1 8.1.2 Dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

2 **Méthodes**

3 L'étude CHEST-1 est une étude randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique¹¹,
4 et a été réalisée entre 2009 et 2012.

5 L'objectif principal était de comparer l'efficacité du riociguat 1,0-2,5 mg par rapport au placebo
6 chez des patients ayant une HTP-TEC inopérable ou persistante/récurrente après thrombo-
7 endartériectomie pulmonaire.

9 Critères de sélection des patients

10 Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- 11 - âge compris entre 18 et 80 ans
- 12 - HTP-TEC inopérable diagnostiquée depuis moins de huit semaines :
 - 13 o un périmètre de marche au test de 6 minutes compris entre 150 et 450 m
 - 14 o des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 300 dyn.s.cm⁻⁵, mesurées
 - 15 au moins 90 jours après l'instauration du traitement anticoagulant
 - 16 o une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg
- 17 - ou HTP-TEC persistante ou récurrente après thrombo-endartériectomie, avec des
- 18 résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 300 dyn.s.cm⁻⁵ mesurées au moins 180
- 19 jours après la chirurgie ;
- 20 - être naïf de traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire (ARE, AP ou inhibiteurs de
- 21 phosphodiesterase) ;
- 22 - en cas de traitement non spécifique : l'instauration d'un traitement anticoagulant ou la
- 23 modification d'une oxygénothérapie de long terme devait avoir eu lieu plus de 90 jours
- 24 avant l'inclusion et la modification d'un traitement par diurétique plus de 30 jours avant.

25

26 Parmi les principaux critères de non-inclusion :

- 27 - femme enceinte ou allaitante ;
- 28 - avoir été prétraité par dérivés nitrés dans les 90 jours précédant l'inclusion ;
- 29 - maladie pulmonaire obstructive d'intensité modérée à sévère (volume expiratoire maximal
- 30 par seconde <60%) ou restrictive sévère (capacité respiratoire totale <70%) ;
- 31 - gazométrie artérielle avant inclusion : SaO₂ <88 %, PaO₂ <55mmHg, PaCO₂ >45 mmHg ;
- 32 - au cours des 90 jours précédents : antécédent d'hypertension ou d'hypotension artérielle
- 33 non contrôlée, de fibrillation ou de flutter auriculaire, d'insuffisance cardiaque gauche
- 34 (FEVG<40%) ;
- 35 - fréquence cardiaque inférieure à 50 ou supérieure à 105 battements par minute lors de la
- 36 randomisation ;
- 37 - hypertension veineuse pulmonaire, cardiomyopathie obstructive hypertrophique,
- 38 coronaropathie sévère avérée ou présumée, athérosclérose symptomatique, affection
- 39 valvulaire ou du myocarde (hormis insuffisance valvulaire tricuspide due à une
- 40 hypertension pulmonaire) ;
- 41 - maladie thromboembolique récurrente malgré un traitement anticoagulant oral adapté ;
- 42 - insuffisance rénale sévère ou signes avérés de dysfonction hépatique.

43

44 Traitements administrés

45 Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement (randomisation 2 :1) :

- 46 - groupe riociguat, à une dose comprise entre 1,0 et 2,5 mg trois fois par jour,
- 47 - groupe placebo.

48 Le traitement était administré pendant 16 semaines et comportait :

- 49 - une phase d'adaptation posologique de huit semaines, tel que décrit dans l'étude
- 50 précédente (PATENT-1) ;
- 51 - une phase d'entretien de huit semaines au cours de laquelle la dose de riociguat ne pouvait
- 52 pas être augmentée.

¹¹ 89 centres dont Europe (60% des inclusions), Chine, Australie, Japon, Corée du Sud, Taïwan, Thaïlande, Canada, Etats-Unis, Argentine, Brésil, Mexique.

1 Critères de jugement

2 Le critère de jugement principal était la variation du périmètre de marche au test de 6 minutes à
3 l'issue des 16 semaines de traitement par rapport à la valeur d'inclusion.

4 Les critères de jugement secondaires pertinents étaient, à l'issue des 16 semaines, par rapport à
5 l'inclusion :

- 6 - le score de changement de classe fonctionnelle de sévérité de l'HTP-TEC (dégradation ou
7 amélioration d'un nombre de classes déterminé) ;
- 8 - le délai d'aggravation clinique défini comme le délai de survenue d'un décès (toute cause
9 confondue), d'une transplantation pulmonaire ou cardiaque, ou d'un des événements
10 suivants en lien avec une exacerbation de l'HTP-TEC : thrombendarterectomie en
11 urgence, hospitalisation, initiation d'un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire,
12 diminution persistante de plus de 15% du périmètre de marche au test de 6 minutes par
13 rapport à l'inclusion ou de plus de 30% par rapport à la visite précédente, augmentation de
14 la sévérité selon la classification fonctionnelle;
- 15 - la variation des résistances vasculaires pulmonaires,
- 16 - la variation du taux de NT-proBNP ;
- 17 - la variation du score de dyspnée par l'échelle de Borg CR10 (mesuré en fin de test du
18 périmètre de marche de 6 minutes) ;
- 19 - la variation des scores d'échelle de qualité de vie (échelle EQ-5D et Living with Pulmonary
20 Hypertension Questionnaire).

22 Analyse statistique

23 La comparaison du groupe riociguat au groupe placebo a été réalisée sur la population en
24 intention de traiter (ITT) via une analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur le périmètre de
25 marche à l'inclusion et la région géographique. Il est à noter que parmi les critères de jugement
26 secondaires, le score de changement de classe fonctionnelle de sévérité ainsi que la variation des
27 scores de dyspnée (Borg C10) ont été comparés dans les deux groupes par un test de Wilcoxon
28 stratifié ; les délais d'aggravation clinique ont été comparés par un test du log-rank (risque
29 $\alpha=0,05$).

30 En posant l'hypothèse d'un écart absolu de 30 m au test de marche entre le groupe placebo et le
31 groupe riociguat, avec un écart-type de 70 m, pour une puissance de 90 % et un risque α de 5 %,
32 le nombre de sujets nécessaires était de 174 patients dans le groupe riociguat et de 87 patients
33 dans le groupe placebo (schéma de randomisation 2 :1).

35 Résultats

37 Exposition au traitement

38 Parmi les 262 patients inclus et randomisés, 261 ont reçu au moins une fois le traitement, soit 173
39 patients dans le groupe riociguat, et 88 dans le groupe placebo. Parmi les patients inclus, 243 ont
40 reçu le traitement jusqu'au terme de l'essai. Les durées moyennes de traitement et pourcentages
41 d'arrêt ont été similaires dans les deux groupes de traitement (Tableau 4).

43 Tableau 4. Exposition au traitement dans l'étude CHEST-1.

	Riociguat N= 173	Placebo N=88
Durée de traitement,		
moyenne (écart-type)	108,2 (21,2)	110,2 (14,8)
Médiane (étendue)	113,0 (2-130)	113,0 (14-126)
Interruption de traitement,		
Total, <i>n</i> (%)	14 (8,0)	5 (5,7)
Pour évènement indésirable, <i>n</i> (%)	4 (2,3)	2 (2,3)

45 Caractéristiques des patients

46 Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement, avec
47 une majorité de femmes (65,9 %). L'âge moyen était de 59,3 ans ($\pm 13,5$) et 42,1 % des sujets
48 avaient 65 ans et plus. Environ 4 % des patients étaient fumeurs. Parmi les patients inclus, 72,4 %
49 avaient une HTP-TEC inopérable et 27,6 % une HTP-TEC récurrente ou persistante après
50 chirurgie, sans différence de distribution entre les groupes riociguat et placebo :

1 - HTP-TEC inopérable : 69,9 % dans le groupe riociguat versus 77,3 % dans le groupe
 2 placebo ;
 3 - HTP-TEC récurrente ou persistante après chirurgie : 30,1 % versus 22,7 % respectivement.
 4 La majorité des patients (95%) avaient une HTAP de niveau II ou III (classification fonctionnelle de
 5 l’OMS), avec la répartition suivante :
 6 - niveau II : 31,8 % dans le groupe riociguat versus 28,4 % dans le groupe placebo ;
 7 - niveau III : 61,8 % versus 68,2 %, respectivement.
 8 Aucune différence n’a été retrouvée en termes de classification fonctionnelle entre le groupe
 9 riociguat et le groupe placebo.
 10 Le périmètre de marche au test des six minutes était supérieur ou égal à 380m pour 37,0 % des
 11 patients du groupe riociguat et 43,2 % des patients du groupe placebo.
 12 Entre 19 et 20 % des patients de chaque groupe ont reçu des inhibiteurs calciques pendant
 13 l’étude.

14 Efficacité sur le critère de jugement principal

15 La variation moyenne du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes entre l’inclusion et
 16 la 16^{ème} semaine a été de 38,9 m pour le groupe riociguat et de -5,5 m pour le groupe placebo
 17 (Tableau 5). La variation de ce périmètre de marche a donc été supérieure dans le groupe
 18 riociguat par rapport au groupe placebo avec une différence intergroupe de 45,7 m (IC 95 %
 19 [24,7;66,6]). L’analyse per-protocole retrouve des résultats similaires.

20 Il est à noter que dans l’analyse du critère de jugement principal dans les sous-groupes « HTP-
 21 TEC inopérables » (n=189) et « HTP-TEC post-opératoire » (n=72), la variation du périmètre de
 22 marche dans le groupe riociguat a été supérieure à celle du groupe placebo dans la sous-
 23 population « HTP-TEC inopérable » (différence intergroupe : 53,9 m ; IC95% [28,5;79,3]) mais pas
 24 dans la sous-population « HTP-TEC post-opératoire » : 26,7 m ; IC95% [-9,7;63,1]).
 25
 26

27 Tableau 5. Variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 16 semaines

Test du périmètre de marche (mètres)	Riociguat	Placebo
Population en intention-de-traiter	N= 173	N= 88
A l’inclusion		
Moyenne (écart-type)	342,3 (81,9)	356,0 (74,7)
Médiane (min-max)	360,0 (150-557)	372,0 (152-474)
Variation entre l’inclusion et la dernière visite		
Moyenne (écart-type)	38,9 (79,3)	-5.5 (84,3)
Médiane (min-max)	42,0 (-376-335)	5,0 (-389-226)
Différence des moyennes des moindres carrés (riociguat 2,5 – placebo)	45,7	
[IC95%]	[24,7 ; 66,6]	
p (ANCOVA)	<0,0001	
Population per-protocole	N=143	N=75
A l’inclusion		
Moyenne (écart-type)	345,6 (82,6)	356,6 (73,6)
Médiane (min-max)	362,0 (150-557)	372,0 (170-474)
Variation entre l’inclusion et la dernière visite		
Moyenne (écart-type)	45,5 (71,2)	-5.9 (88,4)
Médiane (min-max)	43,0 (-305-335)	6,0 (-389-226)
Différence des moyennes des moindres carrés (riociguat 2,5 – placebo)	52,2	
[IC95%]	[30,5 ; 74,0]	
p (ANCOVA)	<0,0001	

28 Efficacité sur les critères de jugement secondaires

29 La classe fonctionnelle de sévérité a été inchangée à la fin des 16 semaines pour la majorité des
 30 patients (61,8 % des patients du groupe riociguat et 78,2 % du groupe placebo). Le pourcentage
 31 de patients avec passage à une classe fonctionnelle moins sévère a été plus élevé dans le groupe
 32 riociguat (30,6 %) que dans le groupe placebo (14,9 %) (p=0,003).
 33 Une aggravation clinique de l’HTAP (en lien avec un évènement clinique) a été retrouvée chez
 34 quatre patients du groupe riociguat et cinq patients du groupe placebo (p=0,17). Compte tenu de
 35 ces effectifs, l’intérêt de cette comparaison apparaît limité.
 36

1 La diminution des résistances vasculaires pulmonaires et du taux de NT-proBNP entre l'inclusion
2 et la seizième semaine a été supérieure dans le groupe riociguat par rapport au groupe placebo
3 (Tableau 6).

4 La variation du score de dyspnée (échelle Borg) a été de -0,8 dans le groupe riociguat et de 0,2
5 dans le groupe placebo, à 16 semaines par rapport à un score initial de 4,3 et 4,4 respectivement
6 (p=0,004). Une amélioration faible des scores des échelles de qualité de vie a été retrouvée pour
7 riociguat par rapport au placebo.

8
9 Tableau 6. Variation des critères secondaires dans la population en intention-de-traiter à 16
10 semaines.

Paramètres fonctionnels	Riociguat N=151	Placebo N=82
Résistances vasculaires pulmonaires (dyn.s.cm⁻⁵)		
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	790,7 (431,6)	779,3 (400,9)
Variation entre inclusion et dernière visite, moy (E-T)	-225,7 (247,5)	23,1 (273,5)
Différence des moyennes des moindres carrés* [IC95%] p (ANCOVA)	-246,4 [-303,3;-189,5] <0,0001	
Taux de NT-proBNP (pg/mL)		
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	1508,3 (2337,8)	1705,8 (2567,2)
Variation entre inclusion et dernière visite, moy (E-T)	-290,7 (1716,9)	76,4 (1446,6)
Différence des moyennes des moindres carrés* [IC95%] p (ANCOVA)	-444,0 [-843,0 ; -45,0] 0,0293	

11 *Différence (riociguat 1,0-2,5mg-placebo)
12

13 08.2 Tolérance/Effets indésirables

14 8.2.1 Données des études cliniques

15 Etude PATENT-1

16 Dans l'étude PATENT-1, 317 patients ont reçu au moins une dose de riociguat sur une durée
17 moyenne de 80 jours, parmi lesquels 400 ont rapporté au moins un événement indésirable (90,3%)
18 sans différence entre les groupes de traitement (90,6 % pour le groupe riociguat 1,0-2,5 mg, 88,1
19 % pour le groupe placebo, 93,7 % pour le groupe riociguat 1,0-1,5 mg).

20 Ces événements indésirables ont été de sévérité légère à modérée pour 76 % d'entre eux.

21 Les événements indésirables les plus fréquents (>5 %) dans cette étude ont été :

- 22 - Des affections gastro-intestinales : nausées (14,9 %), dyspepsie (14,9 %), diarrhée (12,2
23 %), vomissements (9,9 %), reflux gastro-oesophagien (5,0 %),
- 24 - Des affections du système nerveux : céphalées (25,7 %), vertiges (15,8 %),
- 25 - Des troubles généraux : œdème périphérique (16,3 %), douleurs thoraciques (7,4 %),
- 26 - Des affections respiratoires : dyspnée et épistaxis (7,7 % chacun), toux (6,3 %),
- 27 - Des affections cardio-vasculaires : palpitations (7,0 %), hypotension artérielle (6,8 %),
- 28 - Ainsi qu'une rhinopharyngite (10,4 %), une insomnie (6,1 %), une anémie (5,6 %).

29 Les événements indésirables ont été imputables au traitement pour 60,3 % des patients (Tableau
30 7).

31 La fréquence de patients avec événements indésirables graves a été de 11,4 % dans le groupe
32 riociguat 1,0-2,5 mg, de 17,5 % dans le groupe riociguat 1,0-1,5 mg et de 18,3 % dans le groupe
33 placebo. Ils étaient liés au traitement pour 15 patients au total, dont huit dans le groupe riociguat
34 1,0-2,5 mg (trois patients avec une syncope) et deux dans le groupe riociguat 1,0-1,5 mg.

35 Six patients sont décédés dont trois dans les groupes riociguat (septicémies et hémoptysie).
36
37

1 Tableau 7. Fréquence des principaux évènements indésirables liés au traitement

	Riociguat 2.5 mg N=254	Placebo N=126	Riociguat 1.5 mg N=63
Céphalées	51 (11,0)	19 (15,1)	15 (23,8)
Vertiges	26 (10,2)	12 (9,5)	11 (17,5)
Hypotension artérielle	22 (8,7)	2 (1,6)	2 (3,2)
Nausées	21 (8,3)	8 (6,3)	6 (9,5)
Vomissements	8 (3,1)	2 (1,6)	4 (6,3)
Diarrhées	10 (3,9)	8 (6,3)	2 (3,2)
Œdèmes périphériques	10 (3,9)	4 (3,2)	5 (7,9)
Palpitations	13 (5,1)	3 (2,4)	2 (3,2)

2
3

4 **Etude PATENT-2**

5 L'étude PATENT-2 est une étude de suivi, en ouvert, ayant inclus les patients ayant complété
6 l'étude PATENT-1, à partir de mars 2009 (étude en cours). Tous les patients inclus étaient traités
7 par riociguat 1,0-2,5mg. Le traitement comportait de nouveau une phase de titration de huit
8 semaines (dose maximale de 2,5 mg).

9 Les données de tolérance présentées sont celles de l'analyse intermédiaire, portant sur les
10 patients inclus entre mars 2009 et février 2012. Sur cette période, 363 patients ont reçu au moins
11 une dose de riociguat sur une durée moyenne de 438 jours, parmi lesquels 351 ont rapporté au
12 moins un évènement indésirable (96,7%). Les évènements indésirables les plus fréquents (>5 %)
13 dans cette étude (n=363) ont été :

- 14 - Des affections gastro-intestinales : diarrhée (13,8 %), nausées (12, %), dyspepsie (10,8 %),
15 vomissements (10,5 %), reflux gastro-œsophagien (5,5 %), douleurs abdominales hautes
16 (5,0%),
- 17 - Des troubles généraux : œdème périphérique (17,9 %), douleurs thoraciques (9,4 %),
18 asthénie (6,1 %),
- 19 - Des affections respiratoires : rhinopharyngite (19,8 %), toux (14,3 %), bronchite, dyspnée et
20 épistaxis (9,1 % chacun), hypertension artérielle pulmonaire (8,5 %), infection des voies
21 respiratoires (7,4 %),
- 22 - Des affections cardio-vasculaires : hypotension artérielle (7,2 %), palpitations (5,8 %), une
23 insuffisance ventriculaire (5,0 %),
- 24 - Des affections musculo-squelettiques : douleurs dorsales (7,4 %), articulaires (6,3 %),
- 25 - Des affections du système nerveux : vertige (18,5 %), céphalée (16,5 %), syncope (5,5 %),
26 - Ainsi qu'une anémie (7,4 %), une hypokaliémie (6,3 %), une insomnie (6,1 %).

27 Ces évènements indésirables ont entraîné l'interruption du traitement pour 7,7 % des patients
28 (n=28) et ont été de sévérité légère à modérée pour 75 % d'entre eux.

29

30 Les évènements indésirables ont été imputables au riociguat pour 51 % des patients dont les plus
31 fréquents (≥ 3 %) ont été : diarrhée (3,3 %), dyspepsie (6,9 %), nausées (4,4 %), œdème
32 périphérique (3,9 %), vertiges (8,3 %), céphalées (8,3 %) et hypotension artérielle (5,2 %).

33

34 La fréquence de patients avec évènements indésirables graves a été de 38,6 % (n=140),
35 principalement une HTAP (6,9 %), une insuffisance ventriculaire droite (3,9 %), et une syncope
36 (5,5 %). Ils étaient liés au traitement pour 17 patients, principalement une syncope (n=5, 1,4 %).

37 Dix-neuf patients sont décédés dont deux en lien avec le riociguat (hémoptysie, et hypertension
38 artérielle pulmonaire).

39

40 **Etude CHEST-1**

41 Dans l'étude CHEST-1, 173 patients ont reçu au moins une dose de riociguat sur une durée
42 moyenne de 108 jours, parmi lesquels 160 ont rapporté au moins un évènement indésirable (92,5
43 %) sans différence entre les groupes de traitement (91,9 % dans le groupe riociguat et 86,4 %
44 dans le groupe placebo). Ces évènements indésirables ont été de sévérité légère à modérée pour
45 89 % d'entre eux.

46 Les évènements indésirables les plus fréquents (≥5 %) dans cette étude ont été :

- 47 - Des affections gastro-intestinales : dyspepsie (13,4 %), nausées (10,0 %), diarrhée (8,0 %),
48 vomissements (7,7 %),

- 1 - Des affections du système nerveux : céphalées (21,8 %), vertiges (19,2 %),
- 2 - Des affections respiratoires : toux (9,6 %), dyspnée (7,7 %), infections respiratoires hautes
- 3 (5,4 %),
- 4 - Une hypotension artérielle (7,3 %)
- 5 - Un œdème périphérique (18,8 %),
- 6 - Une rhinopharyngite (13,0 %).

7 Ces événements indésirables ont conduit à un arrêt du traitement pour sept patients dont cinq
8 dans le groupe riociguat.

9 Les événements indésirables ont été imputables au traitement pour 59,5 % des patients dans le
10 groupe riociguat contre 40,9 % dans le groupe placebo (Tableau 8).

11 La fréquence de patients avec événements indésirables graves a été de 19,7 % dans le groupe
12 riociguat contre 18,3 % dans le groupe placebo. Ils étaient liés au traitement pour sept patients,
13 dont six dans le groupe riociguat (trois patients avec une syncope).

14 Cinq patients sont décédés dont deux dans le groupe riociguat (insuffisance cardiaque et
15 insuffisance rénale aiguë/hémorragie au site du cathéter).

16
17 Tableau 8. Fréquence des événements indésirables liés au traitement par groupe de traitement

	Riociguat N=173	Placebo N= 88
Céphalées	27 (15,6)	7 (8,0)
Vertiges	26 (15,0)	3 (3,4)
Dyspepsie	21 (12,1)	6 (6,8)
Hypotension artérielle	14 (8,1)	0
Nausées	11 (6,4)	5 (5,7)
Œdèmes périphériques	5 (2,9)	8 (9,1)

18

19

20 **Etude CHEST-2**

21 L'étude CHEST-2 est une étude de suivi, ouverte et multicentrique, ayant inclus les patients ayant
22 complété l'étude CHEST-1, à partir de juillet 2009 (étude en cours). Tous les patients inclus étaient
23 traités par riociguat 1,0-2,5mg. Le traitement comportait de nouveau une phase de titration de huit
24 semaines.

25 Les données de tolérance présentées sont celles de l'analyse intermédiaire, portant sur les
26 patients inclus entre juillet 2009 et mars 2012. Sur cette période, 194 patients ont reçu au moins
27 une dose de riociguat sur une durée moyenne d'environ 388 jours, parmi lesquels 180 ont rapporté
28 au moins un événement indésirable (92,8%). Les événements indésirables les plus fréquents (>5
29 %) dans cette étude ont été :

- 30 - Des affections gastro-intestinales : diarrhée (11,9 %), dyspepsie (9,8 %), nausées (7,7 %),
- 31 - Des troubles généraux : œdème périphérique (15,5 %), douleurs thoraciques (6,2 %),
- 32 - Des infections : rhinopharyngite (21,6 %), bronchite (7,2 %), infection des voies
33 respiratoires (7,7 %),
- 34 - Des affections respiratoires : toux (9,8 %), dyspnée (8,2 %), épistaxis (5,2 %), hypertension
35 pulmonaire (5,2 %)
- 36 - Des affections cardio-vasculaires : hypotension artérielle (5,7 %), palpitations (5,7 %), une
37 insuffisance ventriculaire (5,2%),
- 38 - Des affections musculo-squelettiques : douleurs dorsales (8,8 %), articulaires (8,2 %),
39 spasmes musculaires (5,2 %) ;
- 40 - Des affections neurologiques : vertige (17,0 %), céphalée (5,2 %), syncope (7,7 %) ;

41 Ces événements indésirables ont entraîné l'interruption du traitement pour trois patients dont deux
42 dans le groupe riociguat (décompensation psychiatrique et hypertension artérielle pulmonaire) et
43 ont été de sévérité légère à modérée pour 83 % d'entre eux.

44

45 Les événements indésirables ont été imputables au riociguat pour 42,8 % des patients dont les
46 plus fréquents (≥ 3 %) ont été : vertiges (8,2 %), dyspepsie (7,2 %), hypotension artérielle (5,7 %) et
47 céphalées (3,1 %).

48

49 La fréquence de patients avec événements indésirables graves a été de 30,4 % (n=59),
50 principalement une hypertension pulmonaire (3,6 %), une insuffisance ventriculaire droite (4,6 %),

1 et une syncope (5,2 %). Ils étaient liés au riociguat pour huit patients (4,4 %), principalement une
2 hypotension artérielle (n=2, 1,6 %).
3 Cinq patients sont décédés à la suite d'un évènement indésirable grave dont un arrêt cardiaque
4 (n=3).
5

6 **8.2.2 Données du RCP**

7 Les données de tolérance du RCP proviennent des études de phase III menées.

8 Les effets indésirables identifiés, selon leur fréquence, étaient les suivants :

9 - Très fréquents ($\geq 10\%$) : sensations vertigineuses, céphalées, dyspepsies, diarrhées,
10 nausées, vomissements, œdèmes périphériques ;

11 - Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : gastro-entérite infectieuse, anémie, palpitations, hypotension,
12 hémoptysie, épistaxis, congestion nasale, gastrite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie,
13 douleurs gastro-intestinales et abdominales, constipation, distension abdominale ;

14 - Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : hémorragie pulmonaire.
15

16 **08.3 Résumé & discussion**

17 Dans l'indication hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe II ou III (en monothérapie ou
18 associée à des antagonistes des récepteurs de l'endothéline), la demande d'inscription des
19 spécialités ADEMPAS repose sur l'étude PATENT-1, une étude de phase III randomisée en
20 double aveugle, ayant comparé l'efficacité du riociguat à la dose maximale de 2,5 mg au placebo,
21 dans cette population et sur une période de 12 semaines dont huit semaines d'adaptation
22 posologique.

23 Les 443 patients inclus et traités étaient âgés en moyenne de 50 ans, et avaient le plus
24 fréquemment une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite, de classe fonctionnelle II ou
25 III (95 % des patients). Ils ont été randomisés en trois groupes selon un schéma de randomisation
26 4:2:1 (stratifié sur le statut de prétraitement ou non par analogues de la prostacycline ou
27 antagonistes des récepteurs de l'endothéline) : riociguat 1,0-2,5 mg (n=254), placebo (n=126) et
28 riociguat 1,0-1,5 mg (n=63, groupe défini à titre exploratoire).

29 Le critère de jugement principal était la variation du périmètre de marche au test de marche de 6
30 minutes à 12 semaines qui a été supérieure dans le groupe riociguat 1,0-2,5 mg (+ 29,6 m), à celui
31 du groupe placebo (-5,6 m), avec une différence intergroupe de 35,8 m (IC 95 % : [20,1;51,1]).

32 Parmi les critères secondaires, la classe fonctionnelle de sévérité de l'HTAP, a été inchangée pour
33 la majorité des patients (75 % du groupe riociguat et 71 % du groupe placebo). Néanmoins, il est à
34 noter que le passage à une classe fonctionnelle moins sévère (amélioration d'une classe) a été
35 légèrement plus important dans le groupe riociguat avec 20,5 % des patients contre 14,4 % dans
36 le groupe placebo (p=0,003).
37

38 Dans l'indication hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) de classe
39 fonctionnelle II ou III, inopérable ou bien persistante ou récurrente après chirurgie, la demande
40 d'inscription s'appuie sur une étude de phase III, l'étude CHEST-1, de schéma similaire à l'étude
41 PATENT-1. Cette étude a également comparé l'efficacité du riociguat (1,0-2,5 mg) contre placebo,
42 via le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes, dans la population de l'indication et
43 sur une période de traitement de 16 semaines.

44 Les 261 patients inclus et traités étaient âgés en moyenne de 59 ans, et avaient une HTP-TEC
45 inopérable pour 72,4 % et une HTP-TEC persistante ou récurrente après chirurgie pour 27,6 %
46 d'entre eux. La majeure partie des patients étaient en classe fonctionnelle II ou III (95 %). Ils
47 devaient être naïfs de tout traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire. Ils ont été
48 randomisés en deux groupes selon un schéma de randomisation 2:1 : groupe riociguat (n=173) et
49 groupe placebo (n=88).

50 La variation du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes, à 16 semaines, a été
51 supérieure dans le groupe riociguat (+38,9 m), à celui du groupe placebo (-5,5 m), avec une
52 différence intergroupe de 45,7 m (IC 95 % : [24,7;66,6]). Parmi les critères secondaires, la classe
53 fonctionnelle de sévérité a été inchangée, à la fin des 16 semaines, pour 61,8 % des patients sous

1 riociguat et pour 78 % des patients sous placebo, avec un pourcentage plus important de patients
2 passant à une classe fonctionnelle moins sévère dans le groupe riociguat (30,6 % contre 14,9 %
3 dans le groupe placebo, p=0,003).

4
5 Ces deux études ont montré l'efficacité du riociguat contre placebo dans chacune des indications,
6 en termes de variation du périmètre de marche au test de marche de six minutes. Toutefois la
7 pertinence de ce critère est discutée dans l'évaluation clinique de ces pathologies, et de nouveaux
8 critères de jugement principaux, tel que le délai d'aggravation clinique sont à évaluer^{12,13,14,15}. Le
9 délai d'aggravation clinique était défini dans chacune de ces études en tant que critère de
10 jugement secondaire mais la comparaison de ce délai entre le groupe riociguat et le groupe
11 placebo est peu informative, compte tenu du faible effectif de patients ayant présenté une
12 aggravation clinique sur les 12 ou 16 semaines de suivi (moins de dix patients par groupe). En
13 termes d'amélioration du patient à une classe fonctionnelle de sévérité inférieure par rapport à
14 celle de l'inclusion, une différence a été retrouvée par rapport au placebo, plus particulièrement
15 pour l'indication HTP-TEC.

16 Dans le traitement de l'HTAP, la comparaison du riociguat au placebo ne permet pas de
17 positionner ce traitement vis-à-vis des autres traitements spécifiques de l'HTAP disponibles.
18 Il est notable que les différences en termes de score de dyspnée et de qualité de vie sont
19 cliniquement peu pertinentes.

20
21 En termes de tolérance, plus de 90 % des patients ont eu au moins un événement indésirable, la
22 plupart de sévérité faible à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents liés au
23 riociguat ont été d'ordre neurologique (vertiges, céphalées), gastro-intestinal (dyspepsie, nausées,
24 vomissements, diarrhée), ainsi que des œdèmes périphériques et une hypotension artérielle. Dans
25 les deux études de suivi fournies (inclusion des patients des études PATENT-1 et CHEST-1
26 respectivement), pour une durée entre 360 et 390 jours de traitement, la fréquence d'événements
27 indésirables graves liés au riociguat a été de l'ordre de 2 à 4 % (syncope et hypotension artérielle
28 principalement).

29
30

¹² Impens A.J. and al. The 6-minute walk test in scleroderma – how measuring everything measures nothing. *Rheumatology* 2008;47:8-9.

¹³ Lewis Rubin and Gérald Simonneau. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16:43-6.

¹⁴ V. McLaughlin and al. end points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:97-107.

¹⁵ N.Galie and al. Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16:11-9.

1 **08.4** Programme d'études

2 L'étude de suivi PATENT-2 dans l'indication HTAP, et l'étude de suivi CHEST-2 dans l'indication
3 HTP-TEC inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie devraient s'achever en 2016.

4

5 Trois études de phase IIIb sont en phase d'inclusion :

- 6 - L'étude Early Access Study (16097) évaluant l'efficacité et la tolérance du riociguat dans
7 l'indication HTP-TEC inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie ;
- 8 - L'étude RESPITE (16719) dans l'indication HTAP du groupe 1 chez les patients présentant
9 une réponse insuffisante au traitement par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ;
- 10 - Le registre EXPERT (16657) dans les deux indications approuvées du riociguat, évaluant
11 sa tolérance sur un suivi de quatre ans.

12

13 Un plan de gestion de risque est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi.

14 Les risques suivis sont :

- 15 - des risques importants identifiés suivants : hypotension artérielle, troubles gastro-
16 intestinaux hauts, aggravation d'une maladie veineuse occlusive, hémoptysie grave ;
- 17 - des risques potentiels importants potentiels : saignements, toxicité embryo-foetale, erreur
18 médicamenteuse, insuffisance rénale, fractures, mésusage chez les patients de moins de
19 18 ans ou traitement chez les patients avec fibrillation atriale ou fumeurs,
- 20 - des informations non explorées : patients avec HTAP ou HTP-TEC de classe fonctionnelle
21 IV, ou avec pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg ou hypertension non
22 contrôlée, ou insuffisance hépatique ou rénale sévère, ou de moins de 18 ans, grossesse
23 et allaitement.

24

1 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

2 L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des
3 patients.

4 5 **Hypertension artérielle pulmonaire**

6 L'HTAP étant une maladie sévère à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de détecter
7 l'aggravation clinique et de permettre une escalade thérapeutique le plus précocement.
8 L'évaluation du pronostic occupe une place importante pour le choix du traitement initial et
9 l'évaluation de la réponse au traitement.

10
11 La stratégie thérapeutique recommandée par la Commission de la transparence dans ces avis, et
12 retrouvée dans la littérature, est la suivante :

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

15 Chez les patients atteints d'HTAP de classe II, les antagonistes de l'endothéline (ambrisentan,
16 bosentan) ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildenafil, tadalafil), traitements oraux, sont
17 recommandés.

18 Chez les patients atteints d'HTAP de classe III, on peut utiliser en première intention, par voie
19 orale, les antagonistes de l'endothéline (bosentan ou ambrisentan) et les inhibiteurs de la
20 phosphodiesterase (sildénafil ou tadalafil).

21 En seconde intention (contre-indication, intolérance hépatique au bosentan ou échec des
22 traitements oraux) les analogues de la prostacycline sont recommandés :

- 23 - iloprost par voie inhalée,
- 24 - epoprostenol par voie intra-veineuse en perfusion continue,
- 25 - treprostinil par voie sous-cutanée. La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil
26 doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-
27 cutanée continue au long cours^{16,17,18}.

28 L'évaluation du traitement est effectuée trois à quatre mois après son instauration. Si le patient a
29 atteint les objectifs fixés pour son traitement, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier
30 par le centre de compétence. En cas d'échec d'une monothérapie, une combinaison des thérapies
31 est discutée. En effet, les données d'efficacité de la bithérapie sont limitées et la place de cette
32 association ainsi que le choix des molécules associées¹⁷.

33 La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire est le traitement de dernière intention. Elle est
34 envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de trois mois par traitement
35 médical.

36
37 L'efficacité d'ADEMPAS a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de
38 marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, du même ordre que les
39 spécialités orales indiquées dans l'HTAP de classe fonctionnelle II à III. Il est notable
40 qu'ADEMPAS ne peut être utilisé en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de
41 type 5 et que le risque d'hémorragie pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients
42 fréquemment sous traitement anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des
43 épisodes d'hémoptysie grave récents.

44 Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS font partie des traitements spécifiques
45 symptomatiques disponibles dans l'HTAP de classe II et dans l'HTAP de classe III en première
46 intention, en monothérapie ou en association avec les antagonistes des récepteurs de
47 l'endothéline uniquement.

48
49

¹⁶ McLaughlin VV, Archer S, Badesch D et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;53:1574-619.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Réévaluation des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Avis du 5 janvier 2011.

1 **Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique**

2 La prise en charge thérapeutique de l'HTP-TEC comprend des traitements de support tels qu'une
3 anticoagulation au long cours¹⁸. La thrombo-endartériectomie pulmonaire est le traitement de
4 choix, quand elle est possible, car elle permet de restaurer une fonction cardiorespiratoire quasi
5 normale.

6
7 Lorsque cette intervention n'est pas possible (lésions distales ou comorbidités) ou lorsque les
8 patients présentent des symptômes résiduels ou récurrents après avoir subi une thrombo-
9 endartériectomie, il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique. Les recommandations
10 d'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline,
11 inhibiteurs de la phosphodiésterases et analogues de la prostacycline) dans ces deux situations,
12 sont fondées sur des données limitées et ces spécialités ne disposent pas de l'AMM dans cette
13 indication. Dans tous les cas, l'impossibilité d'un traitement chirurgical doit reposer sur une
14 concertation multidisciplinaire dans un centre expert avant d'envisager la prescription d'un
15 traitement médicamenteux spécifique.

16
17 L'efficacité des spécialités ADEMPAS, indiquées dans l'HTP-TEC inopérable et persistante ou
18 récurrente après chirurgie, a été démontrée contre placebo via une amélioration du périmètre de
19 marche au test de marche de 6 minutes à court et moyen terme, en l'absence d'alternative
20 thérapeutique disponible. Il est à noter qu'en termes de tolérance, le risque d'hémorragie
21 pulmonaire est accru avec le riociguat, chez ces patients fréquemment sous traitement
22 anticoagulant, en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptysie grave
23 récents.

24 Compte tenu de ces éléments, les spécialités ADEMPAS ont une place dans le traitement
25 symptomatique de l'HTP-TEC inopérable ou persistante ou récurrente après chirurgie.

26

27

¹⁸ Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011;154s:54-60.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

➤ Hypertension artérielle pulmonaire

Les HTAP de groupe 1 sont des maladies pulmonaires rares, pouvant engager le pronostic vital, caractérisées par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Il existe des alternatives thérapeutiques, que sont les spécialités indiquées dans l'HTAP (avec mode d'administration oral).

Les spécialités ADEMPAS font partie des traitements spécifiques disponibles dans l'HTAP de classe II et dans l'HTAP de classe III, en première intention, en monothérapie ou en association avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline uniquement.

➤ Intérêt de santé publique

Bien que l'hypertension artérielle pulmonaire constitue une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le poids sur la 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'HTAP constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares 2011-2014).

Au vu des résultats de l'étude PATENT1, ADEMPAS a démontré une amélioration du périmètre de marche par rapport au placebo. Cependant, compte tenu de l'absence de données d'efficacité comparatives à long terme et à des thérapeutiques existantes et d'une amélioration de la qualité de vie non pertinente, l'impact supplémentaire du riociguat par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'HTAP de classe II ou III en France ne peut être établi. De plus, un risque d'hémorragie pulmonaire accru a été observé dans ces études.

La transposabilité des données présentées à la pratique courante est bonne puisque les populations étudiées sont représentatives vis-à-vis de la population rejointe.

Les spécialités ADEMPAS ne sont donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'ADEMPAS dans l'HTAP de classe fonctionnelle II ou III sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADEMPAS est modéré dans l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II ou III chez les patients adultes, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline [...] chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort » et aux posologies de l'AMM.

➤ Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

► L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est une complication pulmonaire rare et grave de la maladie thromboembolique veineuse, pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique validée.

► Les spécialités ADEMPAS ont une place dans le traitement symptomatique de l'HTP-TEC inopérable ou persistante ou récurrente après chirurgie, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

► Intérêt de santé publique

Bien que l'HTP-TEC constitue une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le poids sur la 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'HTP-TEC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares 2011-2014).

Au vu des résultats de l'étude CHEST1, ADEMPAS a démontré une amélioration du périmètre de marche par rapport au placebo, sachant qu'il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique. Cependant, compte tenu de l'absence de données d'efficacité comparatives à long terme et d'une amélioration de la qualité de vie non pertinente, l'impact du riociguat par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'HTAP de classe II ou III en France ne peut être établi. De plus, un risque d'hémorragie pulmonaire accru a été observé dans ces études.

La transposabilité des données présentées à la pratique courante est bonne puisque les populations étudiées sont représentatives vis-à-vis de la population rejointe.

Les spécialités ADEMPAS apportent donc une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un impact d'ADEMPAS faible sur la santé publique, dans l'HTP-TEC de classe fonctionnelle II ou III inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADEMPAS est modéré dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III, et inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

➤ Hypertension artérielle pulmonaire

Les spécialités ADEMPAS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles.

1 > **Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique**

2
3 **Les spécialités ADEMPAS apportent une amélioration du service médical rendu mineure**
4 **(ASMR IV) dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique**
5 **chronique en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après**
6 **traitement chirurgicale, en l'absence d'alternative thérapeutique.**
7

8 **010.3 Population cible**

9 Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, la population cible d'ADEMPAS correspond aux patients
10 ayant une HTAP de classe fonctionnelle II ou III.

11 En France en 2011, selon le registre national de l'hypertension pulmonaire, 3 193 patients sont
12 déclarés et traités pour une HTAP. En considérant que 20 % des HTAP seraient de niveau II et 60
13 % de niveau III, le nombre de patients concernés serait de 2555¹⁹. Selon l'avis de réévaluation des
14 médicaments de l'HTAP de 2011, le nombre de patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de
15 niveau II ou III serait de l'ordre de 3 000 patients¹⁸.

16 La population cible pour cette indication est estimée à 3 000 patients.

17
18 Dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, la population cible d'ADEMPAS
19 correspond aux patients atteints d'HTP-TEC de classe fonctionnelle II ou III, inopérable ou
20 persistante/récurrente après chirurgie.

21 La prévalence de l'HTP-TEC est estimée à 3 pour 100 000 habitants soit 1966 patients en
22 France²⁰. Selon le registre international de l'hypertension pulmonaire, 36 % des patients atteints
23 d'HTP-TEC seraient inopérables, soit 708 patients²¹. Un taux de 16,7 % des patients auraient une
24 HTP-TEC résiduelle, soit 214 patients²¹.

25 De plus, d'après avis d'expert, l'incidence de l'HTP-TEC serait de 300 à 400 nouveaux cas par an,
26 soit entre 108 et 144 patients inopérables et entre 50 et 67 patients avec une HTP-TEC résiduelle.
27 Ainsi la population cible est estimée à 1 133 patients pour cette indication.
28

29 **011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

30 **► Conditionnements**

31 Ils sont adaptés aux conditions de prescription.
32

¹⁹ Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.

²⁰ Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Novembre 2013.

²¹ Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124:1973-81.