

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 juillet 2014

VELETRI 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Boîte de 1 (CIP : 34009 585 763 3 1)

VELETRI 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Boîte de 1 (CIP : 34009 585 765 6 0)

Laboratoire ACTELION

DCI	époprosténol
Code ATC (2013)	B01AC09 (antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« VELETRI est indiqué dans:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'Hypertension artérielle pulmonaire : VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort. - La dialyse rénale : VELETRI est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée ».

SMR	Le service médical rendu par VELETRI est important dans l'HTAP.
ASMR	<u>Dans l'HTAP :</u> VELETRI (époprosténo), médicament hybride de FLOLAN et ses génériques, disposant d'une nouvelle formulation galénique assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ces spécialités.
Place dans la stratégie thérapeutique	2^{ème} intention chez les patients en classe fonctionnelle III 1^{ère} intention chez les patients en classe fonctionnelle IV
Recommandations	Avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (décentralisée) ; 20 mars 2013 Pays rapporteur : Pays-Bas Des mesures spécifiques pour la prévention et le suivi des infections liées au cathéter chez les patients traités par Veletri dans l'HTAP ont été demandées par l'ANSM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière. Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (cardiologues et pneumologues spécialistes de l'HTAP). Médicament hybride de Flolan et ses génériques
Classification ATC	2013 B : Sang et organes hématopoïétiques B01 : Antithrombotiques B01A : Antithrombotiques B01AC : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC09 : époprosténol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité VELETRI, poudre et solvant pour solution pour perfusion (epoproténol) qui a obtenu une AMM en date du 20 mars 2013 accompagnée de mesures spécifiques pour la prévention et le suivi des infections liées au cathéter chez les patients traités par Veletri dans l'HTAP ont été demandées par l'ANSM.

VELETRI, poudre et solvant pour solution pour perfusion est un hybride de FLOLAN et de ses génériques, développé avec une nouvelle formulation contenant des excipients, des agents tampon et un pH différent de Flolan et ses génériques assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante (48 heures).

VELETRI dispose également d'une indication dans l'hémodialyse pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas le remboursement mais qui sera néanmoins discutée dans cet avis (cf. paragraphe 09).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VELETRI est indiqué dans:

- L'Hypertension artérielle pulmonaire :
VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1 du RCP).
- La dialyse rénale :
VELETRI est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP). ».

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les hypertensions pulmonaires sont classées dans cinq groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qu'elle soit idiopathique, héritable (familiale), 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...).

Ces hypertensions pulmonaires se définissent par une pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg au repos évaluée par cathétérisation cardiaque droite et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPAO) ≤ 15 mmHg.

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 par million d'adultes.

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 prostacyclines (et analogues) : époprosténol, tréprosténil, iloprost,
- 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 arrioseptostomie dans l'attente de la transplantation peuvent être des alternatives thérapeutiques en dernière intention³.

Tableau 1. Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'HTAP selon la classe de l'OMS et pour un test de vasoréactivité **négatif** 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, sildénafil, tadalafil. <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente doit 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, sildénafil, tadalafil, En deuxième intention : époprosténol IV, iloprost inhalé, tréprostinil. <i>Une association avec d'autres médicaments de famille différente doit être discutée.</i>
IV	HTAP 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	Epoprosténol IV en association aux autres traitements précités.

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 échographiques, du taux de BNP, ainsi que d'une consommation d'oxygène maximale >15 mL/min/kg¹.

¹ McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013. 24;25 Suppl:D73-81.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

VELETRI (époprosténol) est un médicament hybride de la spécialité FLOLAN et de ses génériques.

06.1 Médicaments

Pour les patients avec HTAP de classe fonctionnelle III, les comparateurs pertinents de VELETRI sont les médicaments spécifiques de l'HTAP, à savoir les analogues de la prostacycline administrés en deuxième intention en sus des traitements de support tels que les anticoagulants et diurétiques, ainsi que l'oxygénothérapie ou les traitements spécifiques oraux de l'HTAP.

Pour les patients avec HTAP de classe fonctionnelle IV, Flolan et ses génériques (cf tableau 2).

Tableau 2 : analogues de la prostacycline dans l'HTAP

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Analogues de la prostacycline					
REMODYLIN (tréprosténol) Bioprojet Pharma	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 REMODYLIN dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui (Coll)
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) GlaxoSmithKline	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)
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)

A titre d'information, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, peuvent être proposés en première intention ou en deuxième dans le cadre de traitements combinés (cf tableau 3).

Tableau 3 : autres médicaments de l'HTAP

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)
Inhibiteurs de la phosphodiesterase					
REVATIO (sildénafil) <i>Pfizer</i>	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)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
	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)

06.2 Autres technologies de santé

La transplantation pulmonaire ou une atrioseptostomie dans l'attente de la transplantation peuvent être proposées en dernière intention en cas d'échec aux traitements précités.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VELETRI sont les autres analogues de la prostacycline.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	En cours d'évaluation.	Traitement de l'HTAP. Délivrance via les pharmacies hospitalières
Grande-Bretagne	oui	Traitement de l'HTAP. Délivrance via les pharmacies hospitalières
Pays-Bas	oui	Traitement de l'HTAP. Délivrance via les pharmacies hospitalières et les pharmacies de ville

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 HTAP

Dans la mesure où VELETRI est un médicament hybride de la spécialité FLOLAN, les données disponibles reposent principalement sur une étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ouverte de phase I (AC-066-102), dont l'objectif était de comparer VELETRI à FLOLAN sur les paramètres précités chez 40 volontaires sains.

Cette étude a démontré l'équivalence des deux traitements sur les paramètres pharmacocinétiques étudiés (C_{max}, AUC, T_{1/2}...) ainsi que sur les paramètres pharmacodynamiques (paramètres cardiovasculaires : index cardiaque, débit cardiaque, fréquence cardiaque et pression artérielle).

Le laboratoire a également fait état d'une étude prospective ouverte de phase IIIb (EPITOME-2) exploratoire dont l'objectif était d'évaluer l'effet de VELETRI à 3 mois après substitution de FLOLAN chez 41 patients avec HTAP idiopathique associée aux drogues et toxines ou HTAP associée à une connectivité et traités par FLOLAN depuis au moins 12 mois (stable depuis au moins 3 mois).

Cette étude a observé l'évolution de :

- l'efficacité avec notamment des critères hémodynamiques (cathétérisme cardiaque droit), une évaluation du DM6, de la dyspnée (index de Borg), de classe fonctionnelle d'HTAP (CF NYHA) ...
- la qualité de vie (échelle TSQM-9),
- la tolérance.

Les auteurs ont conclu que la substitution de FLOLAN par VELETRI n'a pas entraîné de modification notable des paramètres précités.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, étude prospective ouverte, descriptive, ces résultats doivent être considérés avec précaution.

8.1.2 Hémodialyse rénale

Les données cliniques disponibles dans cette indication correspondent à celles obtenues avec FLOLAN et ont été reprises dans le RCP de VELETRI.

08.2 Tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables le plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés), nausées, vomissements, diarrhée, douleur de la mâchoire, douleur (non spécifié),

08.3 Données galéniques

L'époprosténol est une prostacycline synthétique de demi-vie courte (6 minutes) utilisée par voie intraveineuse continue via un cathéter central. La stabilité des spécialités actuellement disponibles (FLOLAN et ses génériques) est courte (12 heures pour la solution prête à l'emploi à température ambiante) nécessitant une préparation du médicament et un changement de cassette 2 fois par jour.

La formulation de VELETRI (époprosténol) diffère de celle de FLOLAN et de ses génériques par ses excipients, ses agents tampon et par le pH de la solution diluée prête à l'emploi. Le RCP précise que « Le pH de VELETRI est plus élevé que celui des autres spécialités contenant de l'époprosténol. Comparée à d'autres solutions pour injection d'époprosténol contenant de la glycine comme agent tampon, la solution de VELETRI contient de la L-arginine dont le pouvoir tampon est beaucoup plus faible. Ainsi, les variations de pH sont plus larges lors des dilutions de VELETRI qu'avec les autres spécialités à base d'époprosténol. Le pH de VELETRI diminue avec la dilution de la solution avec des pH de 12 à la concentration de 90 000 ng/mL, de 11,7 à la concentration de 45 000 ng/mL et de 11,0 à la concentration de 3 000 ng/mL. »

Par ailleurs « VELETRI, lorsqu'il est administré de façon chronique, doit être préparé dans une cassette appropriée pour la pompe à perfusion. Seules les tubulures d'extension avec un filtre de 0,22 micron entre la pompe à perfusion et le cathéter central doivent être utilisées. Il est recommandé d'utiliser des filtres avec une membrane hydrophile en polyéther sulfone. La tubulure d'extension et le filtre doivent être changés au moins toutes les 48 heures ».

08.4 Résumé & discussion

VELETRI (époprosténol) est un médicament hybride de FLOLAN et ses génériques. Les données cliniques disponibles reposent principalement sur une étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de phase I (AC-066-102). Cette étude a démontré l'équivalence des deux traitements sur les paramètres pharmacocinétiques étudiés (C_{max}, AUC, T_{1/2}...) ainsi que sur les paramètres pharmacodynamiques (paramètres cardiovasculaires : index cardiaque, débit cardiaque, fréquence cardiaque et pression artérielle).

Le laboratoire a également fait état d'une étude prospective ouverte de phase IIIb (EPITOME-2) exploratoire dont l'objectif était d'évaluer l'effet de VELETRI 3 mois après substitution de FLOLAN chez 41 patients avec HTAP idiopathique associée aux drogues et toxines ou HTAP associée à une connectivite et traités par FLOLAN depuis au moins 12 mois (stable depuis au moins 3 mois). Les auteurs ont conclu que la substitution de FLOLAN par VELETRI n'a pas entraîné de modification notable des paramètres étudiés.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, étude prospective ouverte, descriptive, ces résultats doivent être considérés avec précaution.

L'époprosténol est le seul principe actif ayant démontré une réduction de la mortalité (études réalisées avec FLOLAN). De ce fait, il représente le traitement de référence dans les formes les plus sévères de la maladie, c'est à dire chez les patients de classe fonctionnelle IV.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) ont été : céphalées, bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés), nausées, vomissements, diarrhée, douleur de la mâchoire, douleur (non spécifié).

La formulation de VELETRI (époprosténol) diffère de celle de FLOLAN et de ses génériques par ses excipients, ses agents tampon et par le pH de la solution diluée prête à l'emploi

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

- iloprost par voie inhalée,
- époprosténol par voie intraveineuse en perfusion continue,
- tréprostinil par voie sous-cutanée. La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours².

Chez les patients atteints d'HTAP de classe IV, seul l'époprosténol (FLOLAN et VELETRI) peut être utilisé en 1^{ère} intention car il représente le seul traitement indiqué chez ces patients sévères pour lesquels il n'existe pas d'autres alternatives médicamenteuses.

L'évaluation du traitement est effectuée 3 à 4 mois après son instauration. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement, ce dernier est poursuivi, associé à un suivi régulier par le centre de référence ou de compétence.

En cas d'échec d'une monothérapie, une combinaison des thérapies est discutée. En effet, les données d'efficacité de la bithérapie sont limitées et la place de cette association ainsi que le choix des molécules associées³.

La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire est le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

Il est important de souligner l'importance d'un suivi régulier de ces patients, afin de contrôler l'efficacité des traitements ou, au contraire, une aggravation sous traitement.

Place de VELETRI dans la stratégie thérapeutique :

VELETRI est un médicament hybride de la spécialité FLOLAN et de ses génériques, caractérisé par une formulation galénique différente assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante (48 heures permettant un changement de cassette une fois par jour). De ce fait, il peut constituer une alternative à ces thérapeutiques chez les patients avec HTAP de classe III ou IV.

² Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2007

³ Haute Autorité de Santé. Réévaluation des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Avis du 5 janvier 2011.

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

010.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle pulmonaire :

► L'HTAP est une maladie pulmonaire pouvant engager le pronostic vital, rare, caractérisées par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et 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.

► VELETRI est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III, l'époprosténoL (FLOLAN et VELETRI) est un traitement de 2^{ème} intention. Chez ces patients il existe des alternatives thérapeutiques représentées par les autres analogues de la prostacycline : tréprostinil (REMODULIN), iloprost (VENTAVIS).

► Chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV seul l'époprosténoL (FLOLAN et VELETRI) peut être utilisé en 1^{ère} intention car il représente le seul traitement indiqué chez ces patients sévères pour lesquels il n'existe pas d'autres alternatives médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

Bien que l'hypertension artérielle pulmonaire constitue une situation clinique grave mettant en jeu le pronostic vital, le poids induit par cette pathologie en termes de santé publique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire 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).

Sur la base des données disponibles, il est établi que seul l'époprosténoL a démontré un bénéfice en termes de survie comparativement aux traitements conventionnels chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III et IV.

En l'état actuel des connaissances, l'impact sur la santé publique de FLOLAN (époprosténoL) est faible. Dans ce contexte, VELETRI (époprosténoL), médicament hybride de FLOLAN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la Santé Publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VELETRI est important dans l'indication « traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VELETRI sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre de remboursement de FLOLAN c'est-à-dire dans l'indication « traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort » et aux posologies de l'AMM.

Dialyse rénale :

VELETRI est un médicament hybride de FLOLAN et ses génériques. La Commission n'a jamais évalué FLOLAN dans cette indication ; elle ne peut donc pas se prononcer en termes de SMR pour VELETRI.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'HTAP :

VELETRI (époprosténol), médicament hybride de FLOLAN et ses génériques, disposant d'une nouvelle formulation galénique assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ces spécialités.

010.3 Population cible

La population cible de VELETRI correspond aux patients ayant une HTAP de classe fonctionnelle III ou IV, chez lesquels un traitement de deuxième intention doit être envisagé.

En France en 2011, selon le registre national de l'hypertension pulmonaire, 3 193 patients sont déclarés et traités pour une HTAP avec 75% des patients en classe III et IV au moment du diagnostic, soit environ 2 400 patients

La proportion de patients en classe III nécessitant un traitement de deuxième intention est difficilement quantifiable ; ainsi la population cible de VELETRI ne peut être établie précisément.

A titre informatif, le registre français de l'HTAP a identifié 209 patients nouvellement diagnostiqués traités par FLOLAN et ses génériques entre 2006 et 2010.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.