

Critères d'inclusion

- ❖ Patients >18 et < 80 ans
- ❖ Dyspnée selon la classe fonctionnelle de l'OMS (II à IV)
- ❖ Les hypertension pulmonaires précapillaires sévères définies par :
 - Une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 35 mmHg ou PAPm ≥ 25 mmHg avec un index cardiaque < 2.5 L/min/m²
 - Associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg
 - et résistances vasculaires pulmonaires (RVP) >3 WU
- ❖ BPCO diagnostiquée selon les recommandations internationales actuelles avec un VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0.7
- ❖ Patient naïf de traitement spécifique pour l'HTP
- ❖ Les traitements de la BPCO doivent être stables pendant au moins 1 mois avant la visite de screening
- ❖ Les patients qui remplissent les critères pour une oxygénothérapie de longue durée doivent être traités de manière stable et adaptée depuis au moins 1 mois avant la visite de screening
- ❖ Patients capables de comprendre et de suivre les instructions et capables de participer à l'étude pendant toute la période de l'essai
- ❖ Patient ayant signé un consentement libre, éclairé et écrit
- ❖ Affilié à un régime de sécurité social

Contact

Chef de projet - DRCI
Mme. Christine PEREIRA
christine.pereira@aphp.fr

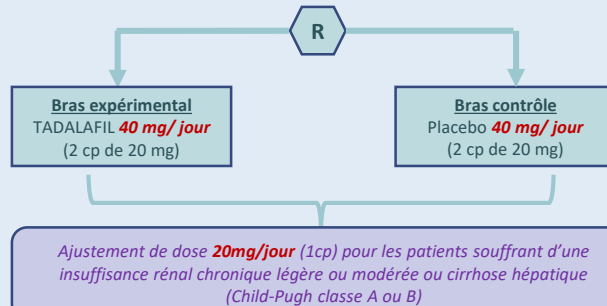
URC Lariboisière Saint Louis
Fernand Widal
Pr. Éric VICAUT

Investigateur coordinateur
Pr David MONTANI
david.montani@aphp.fr

Cadre URC
Mme. Véronique JOUIS
veronique.jouis@aphp.fr

Coordonnateur scientifique
Pr. Marc HUMBERT
marc.humbert@aphp.fr

Attaché de Recherche Clinique
Mme Ilham EL YOUSFI
ilham.elyousfi@aphp.fr



Traitements contre-indiqués

- Les inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4, les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (riociguat), autres inhibiteurs de la PDE5 ou les dérivés nitrés

Transmission des EIG

En cas d'événement indésirable grave, remplir le formulaire de notification prévu à cet effet dans l'eCRF, et l'envoyer **sans délai** au pôle Vigilance :

eig-vigilance.drc@aphp.fr

Pour toutes questions relatives à la notification des EIG :

vigilance@aphp.fr

« *Efficacy of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Severe Pulmonary Hypertension due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease* »

« *Efficacité des Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5 dans l'Hypertension Pulmonaire Sévère de la Bronchopneumopathie chronique obstructive* »

Design de l'étude

Type : phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle

Nombre de patients : **200**

Durée des inclusions : **24 mois**

Durée du traitement: **4 mois**

Délai max entre sélection et inclusion : 28 jours à 24h

Durée totale de l'étude : **28 mois**

Objectif principal

Comparer l'efficacité du **Tadalafil** sur la capacité d'effort évalué par une distance de marche de **6 minutes** chez des patients souffrant d'hypertension pulmonaire sévère due à une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Critère de jugement primaire

Test de marche de 6 minutes (en mètre) à la semaine 16 chez les patients traités par Tadalafil par rapport au Placebo

Actes, procédures et traitements réalisés	V0 (J28 à 24H) Visite de screening		V1 J1 Inclusion Randomisation		V2 S4 (+/-1S)		V3 S8 (+/-1S)		V4 S16 (+/-1S) Fin de recherche	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Information		X								
Recueil du consentement libre, éclairé et exprès				X						
Randomisation				X						
Examen Clinique ¹	X			X		X		X	X	
WHO functional class	X			X		X		X	X	
Test de marche de 6 minutes	X			X		X		X	X	
Echelle de dyspnée de Borg ² et SpO ₂ ³ durant les 6 mn de marche	X			X		X		X	X	
Exploration fonctionnelle respiratoire	X								X	
Gazométrie artérielle ⁴	X					X			X	
ECG	X			X		X			X	
Scores de qualité de vie ⁵				X						X
Scanner thoracique	X									
Echocardiographie cardiaque	X								X	
Cathétérisme cardiaque droit	X								X	
NT pro BNP, Biochimie, coagulation, NFS ⁶	X			X*		X		X	X	
Test de grossesse ⁷ (si applicable)	X			X*						
Dispensation du traitement				X				X		
Evénements indésirables						X		X		X

* Les paramètres suivant seront réévalués si les résultats disponibles sont supérieurs à 48 heures

¹ Examen Clinique, poids/taille, pression artérielle, FC, signes d'insuffisance ventriculaire droite

² Echelle de Borg sera évalué immédiatement à la fin des 6 mn de marche

³ SpO₂ sera mesurée au repos et à la fin des 6 mn de marche

⁴ Gazométrie artérielle (prise de sang) : PaO₂, PaCO₂, SaO₂ and pH

⁵ Score de qualité de vie : SF-36 et questionnaire respiratoire de l'hôpital St George

⁶ ASAT, ALAT, AP, GGT, créatinine, urée, bilirubine totale, protéinémie, sérum albumine, NA+, K+, Cl-, numération globulaire, érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, plaquettes

⁷ Bêta hCG

S= soins courant, R= recherche, J=jour, S=semaine

Critères de non-inclusion

Générale :

- ❖ Participation à un autre essai clinique au cours des 3 mois précédents
- ❖ Femmes enceintes ou allaitantes, ou en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception combinant préservatifs ainsi qu'une méthode de contraception sûre et très efficace (contraception hormonale avec implants ou contraceptifs oraux ou dispositifs intra-utérins)
- ❖ Les patients présentant un trouble médical, une affection ou des antécédents médicaux qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient nuire à la capacité du patient à participer à l'étude ou à la mener à bien.
- ❖ Patients présentant des troubles médicaux sous-jacent et une espérance de vie prévue < 12 mois (ex : cancer actif avec masse tumorale localisée et/ou métastasée)
- ❖ HTP non due à des maladies respiratoires chroniques (groupe 1, 2, 4 ou 5 selon la classification clinique des HTP)
- ❖ Autres maladies respiratoires : maladies pulmonaires interstitielles, sarcoïdose, lymphangioléiomyomatose, histiocytose ou troubles d'apnée du sommeil non traités
- ❖ Test de marche de 6 minutes < 50 m ou patients incapables d'effectuer le test de marche de 6 minutes
- ❖ Exacerbation de la BPCO nécessitant une hospitalisation dans les 8 semaines précédant le screening
- ❖ BPCO avec une limitation légère (> 80% de la valeur théorique) ou sévère (VEMS <30% de la valeur théorique) du débit d'air
- ❖ Patients inscrits pour une transplantation pulmonaire au moment de l'inclusion
- ❖ Dysfonction ventriculaire gauche systolique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40% à l'échocardiographie
- ❖ Patient sous AME (aide médicale d'état)

Relié au traitement : Tadalafil :

- ❖ Contre-indication au tadalafil:
 - Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 mL)
 - Cirrhose hépatique sévère (Child-Plugh, Classe C)
 - Hypotension systémique sévère < 90/50 mmHg
 - Infarctus du myocarde récent < 90 jours
 - Antécédents médicaux de neuropathie optique ischémique antérieure
 - Hypersensibilité au tadalafil ou à l'un des excipients
- ❖ Utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4, stimulateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat), autres inhibiteurs de la PDE5 ou les dérivés nitrés
- ❖ Atteintes cardiovasculaires:
 - Valvulopathie aortique et mitrale cliniquement significative
 - Péricardite constrictive
 - Cardiomyopathie restrictive ou congestive
 - Une dysfonction ventriculaire gauche significative
 - Arythmies grave et non contrôlée
 - Maladie coronarienne symptomatique
 - Hypertension systémique non contrôlée