

## Critères d'inclusion

- ❖ Patients >18 et < 80 ans
- ❖ Dyspnée selon la classe fonctionnelle de l'OMS (II à IV)
- ❖ Les hypertensions pulmonaires précapillaires sévères définies par :
  - Une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 20 mmHg
  - Associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg
  - et résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 5 WU
- ❖ BPCO diagnostiquée selon les recommandations internationales actuelles avec un VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0.7
- ❖ Patient naïf de traitement de l'HTP avec les inhibiteurs de la PDE5 (sildenafil, tadalafil) ou qui n'ont pas reçu d'autres traitements spécifiques de l'HTP au cours des 3 derniers mois (bosentan, ambrisentan, macitentan, riociguat époprosténol, tréprosténol, iloprost)
- ❖ 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](mailto:christine.pereira@aphp.fr)

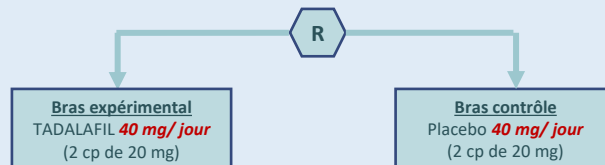
Investigateur coordinateur  
Pr David MONTANI  
[david.montani@aphp.fr](mailto:david.montani@aphp.fr)

Coordonnateur scientifique  
Pr. Marc HUMBERT  
[marc.humbert@aphp.fr](mailto:marc.humbert@aphp.fr)

URC Lariboisière Saint Louis  
Fernand Widal  
Pr. Éric VICAUT

Cadre URC  
Mme. Véronique JOUIS  
[veronique.jouis@aphp.fr](mailto:veronique.jouis@aphp.fr)

Attaché de Recherche Clinique  
Mme Ilham EL YOUSFI  
[ilham.elyousfi@aphp.fr](mailto:ilham.elyousfi@aphp.fr)



*Initiation à la dose 20mg/jour (1cp) pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique légère ou modérée ou cirrhose hépatique (Child-Pugh classe A ou B).  
La dose pourra être augmentée à 40mg/jour (2cp) à la V2 ou V3 en cas de tolérance satisfaisante.*

## Traitements contre-indiqués

- Les inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4, la doxazosine, les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, 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](mailto:eig-vigilance.drc@aphp.fr)

Pour toutes questions relatives à la notification des EIG :

[vigilance@aphp.fr](mailto: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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> et SpO <sub>2</sub> <sup>3</sup> durant les 6 mn de marche	X			X		X		X	X	
Exploration fonctionnelle respiratoire	X								X	
Gazométrie artérielle <sup>4</sup>	X					X		X	X	
ECG	X			X		X			X	
Scores de qualité de vie <sup>5</sup>				X						X
Scanner thoracique	X									
Echocardiographie cardiaque	X								X	
Cathétérisme cardiaque droit	X								X	
NT pro BNP, Biochimie, coagulation, NFS <sup>6</sup>	X			X*		X		X	X	
Test de grossesse <sup>7</sup> (si applicable)	X			X*						
Dispensation du traitement				X				X		
Événements indésirables						X		X		X

**\*The following parameters will be reassessed if available results are more than 48 hours**

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

<sup>2</sup> Echelle de Borg sera évalué immédiatement à la fin des 6 mn de marche

<sup>3</sup> SpO<sub>2</sub> sera mesurée au repos et à la fin des 6 mn de marche

<sup>4</sup> Gazométrie artérielle (prise de sang) : PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> and pH

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

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

<sup>7</sup> 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, lymphangioleiomyomatose, 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 ou doxazosine
- ❖ 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
  - Angulation du pénis, fibrose caverneuse, maladie de Peyronie ou antécédents de priapisme