



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 20/06/2007 (JO du 29/04/2009)

AMLOR 5 mg, gélules

B/30 (CIP: 3400933313586)

B/90 (CIP: 3400937243711)

AMLOR 10 mg, gélules

B/30 (CIP: 3400933313357)

B/90 (CIP: 3400937243889)

Laboratoire **PFIZER**

amlodipine bésylate

Code ATC : C08CA01 (Inhibiteur calcique sélectif à effet vasculaire, dérivé de la dihydropyridine)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 14 avril 1989
(AMM révisée le 2 avril 2010)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« - Traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal).

- Hypertension artérielle. »

Posologie :

« Hypertension artérielle :

La dose initiale est d'une gélule (5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.

Angine de poitrine :

La dose initiale est d'une gélule (5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.

La dose quotidienne maximale est de 10 mg.

Chez le sujet âgé :

L'amlodipine, utilisée à des doses similaires chez le sujet âgé ou le sujet plus jeune, est tolérée de la même manière.

Chez l'insuffisant rénal :

Le traitement peut être débuté à la posologie usuelle recommandée. Les variations des concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses d'amlodipine en cas d'association avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Chez l'enfant de 6 à 17 ans présentant une hypertension :

Pour un effet antihypertenseur, la dose recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour (dose d'initiation), et pourra être augmentée à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'a pas été atteinte après 4 semaines de traitement. Les doses allant au-delà de 5 mg par jour n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Chez les enfants de moins de 6 ans, l'effet de l'amlodipine sur la pression artérielle n'a pas été étudié. »

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011), AMLOR a fait l'objet de 1 435 000 prescriptions dont 982 000 pour le dosage à 5 mg. Ce nombre est en diminution depuis le dernier renouvellement (3 413 000 prescriptions selon les données IMS CMA de février 2007). AMLOR a été essentiellement prescrit au motif d'une hypertension artérielle (dans 80% des cas).

Le nombre d'unités délivrées sur 12 mois à janvier 2012 s'élèvent à 1 114 069 (Source GERS).

Données d'exposition : sur la base des données de vente et d'une posologie journalière d'une unité, l'exposition à l'amlodipine est estimée par le laboratoire à 31 518 635 patients-année pour la période allant du deuxième trimestre 2008 jusqu'au troisième trimestre 2010 (10 trimestres sur 12). Une exposition extrapolée sur 12 trimestres serait de 37 822 363 patients-année.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Concernant les effets indésirables, le PSUR couvrant la période allant du 1^{er} avril 2008 au 7 mars 2011 est disponible :

	PSUR 01 Avril 2008 au 7 Mars 2011
Nombre d'unités vendues*	
Estimation du nombre de patients traités (patients-année)	31 518 635
Exposition essais cliniques menés par Pfizer (nb de patients)	357
Nb de cas médicalement confirmés correspondant aux critères d'inclusion du PSUR	4801
Nb de cas médicalement confirmés ne contenant que des événements indésirables attendus non graves	1671
Nombre de cas non médicalement confirmés	2307

*Les chiffres de vente disponibles (IMS) correspondent à la période allant du 2^{ème} trimestre 2008 au 3rd trimestre 2010 (10 sur 12 trimestres).

Exposition et nombre de cas du PSUR précédent et actuel

	PSUR précédent (1/01/2005 - 31/03/2008)	PSUR actuel (1/04/2008 au 7/03/2011)
Exposition (patients année)	46 122 724	31 518 635
Nombre total de cas	3 882	4 801
Cas sollicités	9	22
Cas études cliniques	37	51
Cas spontanés (dont cas littérature)	3 836	4 728
Cas graves	1 711	1 544
Cas non graves	2 171	3 257
Cas décès	106	127

L'analyse des 4 801 cas reçus entre le 1^{er} avril 2008 et le 7 mars 2009 n'a pas permis d'identifier de nouvelles informations de sécurité qui modifieraient le rapport bénéfice/risque de l'amlodipine. Les pneumopathies interstitielles (24 cas rapportés) et les troubles extrapyramidaux (156 cas) seront discutés dans le prochain PSUR.

Des modifications du RCP depuis le précédent avis de réinscription ont été faites :

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (Rubrique 4.4) le paragraphe suivant a été enlevé : « L'efficacité et la tolérance de l'amlodipine n'ayant pas été étudiées chez l'enfant, son utilisation chez l'enfant est déconseillée. »

Effets indésirables (Rubrique 4.8) rajoutés :

« effets cardiaques : hypotension artérielle ; effets cutanéomuqueux (purpura, urticaire et hyperpigmentation cutanée) ; effets digestifs (vomissements) ; effets respiratoires (rhinite) ; effets pulmonaires (toux) ; effet sensoriel (acouphènes). Comme avec les autres antagonistes calciques, les événements suivants ont été rarement rapportés: douleurs angineuses, infarctus du myocarde, arythmie (dont bradycardie). Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés. »

A la Rubrique 4.9 la mention suivante a été ajoutée : « Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant la mort ont été rapportées. L'administration de charbon actif à des volontaires sains immédiatement ou dans un délai de deux heures maximum après l'ingestion d'amlodipine 10 mg permet de diminuer de manière significative l'absorption de l'amlodipine.

Un lavage gastrique peut être réalisé dans les premières heures suivant le surdosage après prise en charge des complications cardiovasculaires. »

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge (HTA^{1,2} et Angor^{3,4}) ont également été prises en compte.

Au total, les données cliniques disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu d'AMLOR par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 20 juin 2007.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les affections concernées par les spécialités AMLOR 5 mg et 10 mg (angor et hypertension artérielle) engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. Il convient d'évaluer le risque cardiovasculaire global qui prend en compte le niveau de pression artérielle, la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, l'atteinte des organes cible et la présence d'autres pathologies (diabète de type 2, antécédent d'infarctus du myocarde ou cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque ou rénale notamment).

L'amlodipine est un médicament à visée préventive dont le rapport efficacité/effets indésirables est important. Il s'agit d'un traitement de 1ère intention (dans l'HTA) et/ou de 2^{ème} intention (en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêta-bloquants dans l'angor par exemple).

Il existe des alternatives non médicamenteuses (revascularisation par angioplastie ou pontage aorto-coronarien en cas d'angor pharmaco-résistant) et médicamenteuses à sa prescription, en particulier d'autres inhibiteurs calciques :

- en cas d'angor ou d'HTA : félodipine (FLODIL et génériques), nifédipine (ADALATE, CHRONOADALATE et génériques).
- en cas d'HTA : isradipine (ICAZ), lacidipine (CALDINE), lercanidipine (LERCAN, ZANIDIP et génériques), manidipine (IPERTEN et génériques), nicardipine (LOXEN et génériques), nitrendipine (BAYPRESS, NIDREL et génériques).

Le service médical rendu par AMLOR 5 mg et 10 mg dans les indications de l'AMM **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹ Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs092

² Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009 ;27:2121-2158.

³ "The task force on management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines of the management of stable angina pectoris". Eur Heart J, 2006;27:1341-81.

⁴ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina : FULL guideline draft (May 2011). NICE Guidance, site internet consulté le 14 mai 2012.