

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

IPERTEN 20 mg, comprimé
Boîte de 28

Laboratoires *CHIESI*

manidipine chlorhydrate

Liste I

Date de l'AMM (procédure européenne décentralisée) : 22 juillet 2002

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

NB. La Commission a rendu un avis favorable à l'inscription sur les listes Sécurité sociale et Collectivités pour un dosage à 10 mg de manidipine, le 18 juin 2003.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

manidipine chlorhydrate.

1.2. Indication

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

1.3. Posologie

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si l'effet antihypertenseur s'avère insuffisant après 2-4 semaines de traitement, il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg une fois par jour.

Utilisation chez le sujet âgé

En raison du ralentissement du métabolisme chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Cette posologie est suffisante chez la plupart des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de toute augmentation de dose doit être envisagé avec précaution, au cas par cas.

Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la prudence est de rigueur lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois par jour.

En raison de l'important métabolisme hépatique de la manidipine, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

C : système cardiovasculaire
C08 : inhibiteurs calciques
C08C : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants
C08CA : dérivés de la dihydropyridine
C08CA11 : manidipine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Autres antagonistes du calcium dérivés de la dihydropyridine :

- amlodipine 5 mg et 10 mg (AMLOR)
- félodipine 5 mg LP (FLODIL)
- isradipine LP 2,5 mg et 5 mg (ICAZ)
- lacidipine 2 mg et 4 mg (CALDINE)
- lercanidipine 10 mg et 20 mg (LERCAN ; ZANIDIP)
- nicardipine 20 mg et 50 mg LP (LOXEN)
- nifédipine LP 20 mg (ADALATE LP 20 mg et ses génériques)
- nifédipine LP 30 mg (CHRONADALATE LP 30 mg)
- nitrendipine 10 mg et 20 mg (BAYPRESS ; NIDREL et leurs génériques)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : AMLOR 5 mg

Le plus économique en coût de traitement : LERCAN et ZANIDIP 10 mg

Le dernier inscrit : LERCAN et ZANIDIP 20 mg (J.O. du 3/09/03)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée, notamment bêta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes du calcium non dérivés de la dihydropyridine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études cliniques sont disponibles, deux versus amlodipine et deux versus énalapril :

3.1.1 Etude 1 (non publiée) (versus amlodipine)

Méthodologie :

- étude d'équivalence : intervalle d'équivalence : +/- 5 mmHg pour la PAD ; +/- 10 mmHg pour la PAS ;
- N= 212 patients hypertendus (95 mmHg < PAD < 115 mmHg) (âge moyen : 58 ans) ayant un diabète de type 2 ;
- manidipine 10 mg/j *versus* amlodipine 5 mg/j. En cas de réponse insuffisante (PAD > 90 mmHg et PAS > 150 mmHg), la posologie initiale est doublée après 2 semaines de traitement.
- durée de l'étude : 6 mois ;
- analyse *per protocole* (N = 189) et en intention de traiter (N = 212).

Critère principal de jugement :

- réduction de la PAD (mesurée en position assise) à 6 mois.

Critères secondaires, dont :

- proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 10 mmHg de la PAD et d'au moins 15 mmHg de la PAS) et de patients normalisés (PAD ≤ 90 mmHg et PAS ≤ 150 mmHg).

- incidence des événements indésirables

Résultats à 6 mois: (analyse *per protocole*)

	amlodipine	manidipine	P
Effectif (N)	N = 95	N = 94	
Effectif à posologie initiale (N) :	86	81	
PAD initiale, mmHg (écart-type)	98,7 (3,8)	99,0 (5,0)	
Réduction moy. de la PAD, mmHg	- 16,9	- 16,6	NS
Patients répondeurs : N (%)	6 (6,3%)	4 (4,3%)	NS
Patients normalisés : N (%)	79 (83,2%)	74 (78,7%)	NS
Patients exposés ayant au moins un effet indésirable	23/106	28/106	NS

La PAD a été réduite significativement dans chacun des deux bras et sa réduction ne diffère pas significativement entre les deux bras. Ce résultat est confirmé par l'analyse en intention de traiter.

La proportion de patients répondeurs ou normalisés ne diffère pas entre les deux bras. Celle des effets indésirables non plus (l'œdème des jambes étant l'effet indésirable le plus fréquent).

3.1.2 Etude 2 (versus amlodipine)

Méthodologie :

- étude d'équivalence : intervalle d'équivalence : $\pm 2,2$ mmHg pour la PAD ;
- N= 481 patients hypertendus ($95 \text{ mmHg} < \text{PAD} < 115 \text{ mmHg}$ et $\text{PAS} < 200 \text{ mmHg}$) (âge moyen : 53 ans) ;
- manidipine 10 mg/j *versus* amlodipine 5 mg/j. En cas de réponse insuffisante ($\text{PAD} > 90 \text{ mmHg}$ et $\text{PAS} > 160 \text{ mmHg}$), la posologie initiale était doublée après 1 mois de traitement, et l'énalapril 10 à 20 mg/j était ajouté après 3 mois. En cas de réponse insuffisante après 5 mois, le patient était exclu.
- durée de l'étude : jusqu'à 1 an ;
- analyse *per protocole* (N = 446) et en intention de traiter (N = 481).

Critère principal de jugement :

- réduction de la PAD et de la PAS (mesurées en position assise) après 2 mois de traitement.

Critères secondaires, dont :

- proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 10 mmHg de la PAD) et de patients normalisés ($\text{PAD} < 90 \text{ mmHg}$) ;
- incidence des événements indésirables

Résultats :

Résultats après 2 mois de traitement (selon l'analyse per protocole)

	amlodipine	manidipine	P
Effectif	219	227	
PAS initiale, mmHg (écart-type)	158,1 (12,9)	158,2 (13,5)	
Réduction moy. de la PAS, mmHg	- 17,0	- 15,2	NS
PAD initiale, mmHg (écart-type)	100,9 (5,0)	101,8 (5,3)	
Réduction moy. de la PAD, mmHg	- 12,3	- 11,3	NS

Il n'y a pas eu de différence entre les deux bras sur la réduction de la PAD et la PAS après 2 mois de traitement aux posologies étudiées. Ce résultat est confirmé par l'analyse en intention de traiter.

A 6 mois (analyse en ITT) :

	amlodipine	manidipine	P
Effectif	240	241	
Patients normalisés (%)	188 (78,3%)	172 (71,4%)	NS

A 6 mois, la proportion de patients normalisés n'a pas différé entre les deux bras.

La fréquence de survenue à 1 an des oedèmes de la cheville a été plus faible dans le groupe manidipine:

Résultats après 1 an de traitement

	amlodipine	manidipine	P
Effectif (N)	244	245	
Survenue d'oedème de la cheville (N)	52	20	S

NB. La fréquence de l'ajout d'énalapril a été comparable dans les deux groupes.

3.1.3 Etude 3 (versus énalapril)

Méthodologie :

- étude d'équivalence : intervalle d'équivalence : +/- 2,2 mmHg pour la PAD ;
- N = 101 patients hypertendus (95 mmHg < PAD < 105 mmHg) (âge moyen : 58 ans) ayant un diabète de type 2 ;
- manidipine 10 ou 20 mg/j *versus* énalapril 10 mg/j. En cas de réponse insuffisante (PAD $\geq$ 90 mmHg ou non réduite d'au moins 10 mmHg), la posologie initiale était doublée après 3 semaines de traitement ;
- durée de l'étude : 6 mois.

Critères principaux de jugement :

- réduction moyenne de la PAD clinique en position assise et de la PAD ambulatoire des 24 heures après 6 mois de traitement ;
- proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 10 mmHg de la PAD) et normalisés (PAD $\leq$ 90 mmHg).

Critères secondaires, dont :

- incidence des événements indésirables
- paramètres métaboliques

Résultats :

Résultats après 6 mois de traitement (analyse per protocole)

	Enalapril	manidipine	P
Effectif	47	54	
Posologie moyenne (mg/j)	14,4	14,7	
PAS/PAD initiales (mmHg)			
- mesure clinique assise :	160/99	160/100	
- moyenne ambulatoire :	145/88	145/90	
Réduction moy. de la PAD (mmHg)			
- assise :	- 13	- 13	NS
- ambulatoire :	- 5	- 5	NS
Patients répondeurs : N (%)	37 (78%)	37 (69%)	NS
Patients normalisés : N (%)	34 (73%)	43 (80%)	NS

Il n'y a pas eu de différence entre les deux bras sur la réduction de la PAD (mesure clinique en position assise et moyenne ambulatoire des 24 heures), aux posologies étudiées après 6 mois de traitement.

La proportion de patients répondeurs et de patients normalisés n'a pas différé entre les deux bras. Celle des effets indésirables non plus. Aucune modification des métabolismes glucidiques et lipidiques n'a été observée, comme c'est classiquement le cas pour les autres antagonistes du calcium dérivés de la dihydropyridine.

3.1.4 Etude 4 (non publiée) (versus énalapril)

Méthodologie :

- étude d'équivalence : intervalle d'équivalence : +/- 3 mmHg pour la PAD ;
- N= 111 patients hypertendus ($90 \text{ mmHg} < \text{PAD} < 104 \text{ mmHg}$ et $\text{PAS} \leq 190 \text{ mmHg}$) (âge moyen : 61 ans) ayant un diabète de type 2 ;
- manidipine 10 mg/j *versus* énalapril 10 mg/j. En cas de réponse insuffisante ($\text{PAD} \geq 90 \text{ mmHg}$ ou $\text{PAS} \geq 140 \text{ mmHg}$), la posologie initiale était doublée après 3 semaines.
- durée de l'étude : 6 mois ;
- analyse *per protocole* (N = 77) et en intention de traiter (N = 111).

Critères principaux de jugement :

- réduction de la PAD (mesurée en position assise) après 6 mois de traitement.

Critères secondaires, dont :

- proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 10 mmHg de la PAD et/ou $\text{PAD} < 90 \text{ mmHg}$) ;
- réduction de la PAS (mesurée en position assise).

Résultats :

Résultats après 6 mois de traitement : (selon l'analyse *per protocole*)

	énalapril	manidipine	p
Effectif	40	37	
PAD initiale, mmHg (écart-type)	97,6 (3,9)	97,4 (4,3)	
PAD en fin d'étude, mmHg (écart-type)	85,6 (7,9)	84,5 (6,0)	
Réduction de la PAD (mmHg)	- 12,0	- 12,9	NS
Effectif par dose			
10 mg :	16	12	
20 mg :	25	25	
Patients répondeurs (%)	30/50 (60%)	32/48 (66,7%)	NS

La PAD assise a été réduite significativement dans chaque bras mais la réduction ne diffère pas significativement entre les 2 bras après 6 mois de traitement. Il en est de même pour la proportion de patients répondeurs. Ce résultat est confirmé par l'analyse en intention de traiter.

3.2. Effets indésirables

Dans les essais cliniques, environ 2 330 patients ont été exposés à la manidipine, durant 6 mois ou plus pour la moitié d'entre eux ; 1/3 avaient plus de 60 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ont été imputés aux propriétés vasodilatatrices de la manidipine (IPERTEN) :

- œdème des extrémités (7,8 %) ; palpitations et bouffées vasomotrices ;
- céphalées, vertiges et sensations vertigineuses (4,4 %).

3.3. Conclusion

En dehors d'études *versus* placebo (notamment des études de recherche de dose), quatre études de non infériorité, de puissance limitée, deux versus amlodipine et deux versus énalapril ont été déposées. Les effets antihypertenseurs de la manidipine (10 à 20 mg/j) observés à court terme ont été comparables à ceux de l'amlodipine (5 à 10 mg/j) ou l'énalapril (10 à 20 mg/j).

La manidipine (IPERTEN 20 mg) a eu un profil d'effets indésirables comparables à ceux des autres antagonistes du calcium dérivés des dihydropyridines.

La proportion de patients pour lesquels une augmentation de la posologie de 10 mg à 20 mg par jour de manidipine pour atteindre l'objectif tensionnel est du même ordre que celle constatée avec les comparateurs retenus dans les études cliniques.

Le rapport efficacité antihypertensive/effets indésirables du dosage à 20 mg de manidipine (IPERTEN 20 mg) est important.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. L'efficacité à court terme en termes de réduction de la pression artérielle est établie ; mais on ne dispose pas de données concernant la prévention des complications de l'hypertension artérielle.

Cette spécialité peut être utilisée en première intention.

Il existe de nombreuses alternatives ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité (diurétiques, bêta-bloquants, antagonistes des canaux calciques ou antagonistes du système rénine-angiotensine).

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique.

Le niveau de service médical rendu par la spécialité IPERTEN 20 mg, comprimé est important dans l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité IPERTEN 20 mg, comprimé est un complément de gamme et ne présente pas d'amélioration du niveau de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux antihypertenseurs auxquels elle a été comparée : un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste des canaux calciques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales de l'hypertension. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardiovasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par ce type de produit.

La manidipine (IPERTEN 10 et 20 mg) a fait l'objet d'études comparatives *versus* amlodipine (autre antagoniste du calcium) et *versus* énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion). Ces études, dont les effectifs et la durée (jusqu'à 1 an) ont été limités, ont établi son efficacité antihypertensive mais pas sa capacité à prévenir les complications liées à l'hypertension artérielle.

4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES 2001).

Environ 500 000 patients hypertendus ont une hypertension sévère.

Soit une population cible de 6 à 7 millions de patients.

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être très supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. En effet, l'enquête MONICA a montré que seuls 52,2% des hypertendus âgés de 35-64 ans avaient connaissance de leur hypertension artérielle.

Si l'on extrapole les données MONICA et si l'on fait l'hypothèse que seulement 52,2% des patients souffrant d'HTA sont effectivement diagnostiqués et/ou traités, la prévalence réelle de l'HTA pourrait être de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.