

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2004

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté (JO du 11 mars 2000)

ZANIDIP 10 mg, comprimé pelliculé sécable
B/28

Laboratoires BOUCHARA RECORDATI

chlorhydrate de lercanidipine

Liste I

Date de l'AMM : 21 juillet 1998

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

ZANIDIP 20 mg, comprimé pelliculé
B/28

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de lercanidipine

1.2. Indication

Hypertension artérielle essentielle.

1.3. Posologie

Voie orale.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

Le traitement peut-être initié à la dose de 5 mg chez certains patients, et cette dose peut être suffisante.

La posologie usuelle est de 10 mg par voie orale une fois par jour. La dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à 20 mg selon la réponse individuelle du patient.

En cas de contrôle tensionnel insuffisant, un autre antihypertenseur pourra être associé.

Les comprimés seront administrés une fois par jour avec un peu de liquide, de préférence le matin, avant le petit déjeuner.

Les comprimés ne doivent pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Chez les sujets âgés, les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 03 novembre 1999 (ZANIDIP 10 mg)

Les résultats des études ne montrent pas de différence significative en termes d'efficacité entre la lercanidipine et les différents comparateurs utilisés : aténolol, hydrochlorothiazide, nifédipine, amlodipine, captopril.

En termes de tolérance, les effets secondaires observés avec la lercanidipine sont similaires à ceux observés lors de l'utilisation des inhibiteurs calciques du même groupe : oedèmes périphériques, flush, maux de tête, vertiges.

En termes d'efficacité ou de tolérance, ZANIDIP 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux antihypertenseurs de première intention notamment les antagonistes calciques du groupe des dihydropyridines à effets vasculaires prédominants.

Avis de la Commission du 18 juin 2003 (ZANIDIP 20 mg)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport au dosage 10 mg

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardio-vasculaire
08 : Inhibiteurs calciques
C : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants
A : Dérivés de la dihydropyridine
13 : Lercanidipine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison : les inhibiteurs calciques du groupe des dérivés de la dihydropyridine (les associations avec d'autres antihypertenseurs sont exclues)

amlodipine 5 mg et 10 mg :	AMLOR
félodipine 5 mg LP:	FLODIL
isradipine LP 2,5 et 5 mg :	ICAZ
nicardipine 20 et 50 mg :	LOXEN
nitrendipine 10 et 20 mg	BAYPRESS, NIDREL
nifédipine LP 20 et 30 mg :	ADALATE LP, CHRONADALATE LP
manidipine 10 et 20 mg :	IPERTEN
lacidipine 2 mg et 4 mg:	CALDINE
lercanidipine 10 et 20 mg:	LERCAN, ZANIDIP

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
AMLOR 5 mg
Le plus économique en coût de traitement
IPERTEN
Le dernier inscrit
IPERTEN 20 mg (J.O. du 18/03/2004)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis la dernière inscription, quatre nouvelles études ont comparé la lercanidipine aux autres dihydropyridines.

1. L'étude Borghi, ouverte, a porté sur 115 patients chez qui le traitement par une dihydropyridine (amlodipine, nifédipine, nitrendipine, félodipine) était associé à au moins un des effets indésirables suivants : oedème des chevilles, céphalées,

flush, palpitations. Le traitement de ces patients a été remplacé par lercanidipine (10 ou 20 mg/j) pendant 4 semaines puis le traitement initial a été repris pendant 4 autres semaines. La pression artérielle et les effets indésirables ont été recueillis à la fin de chaque période. Une réduction des effets indésirables a été observée sous lercanidipine. Les effets indésirables ont réapparu après le retour au traitement initial.

	PAS/PAD	Oedemes MI	Céphalées	Flush	Rash cutané	EI non spécifiques
IC initial	144/87	94,8%	38%	35%	38%	24%
Lercanidipine	144/87	51,4%	18%	17%	18%	19%
Réintroduction IC	141/86	90,1%	35%	35%	30%	17%

2. L'étude Fogari, randomisée, en double aveugle, a comparé la tolérance de la lercanidipine 10 mg/j à celle de la nifédipine GITS 30 mg/j chez 60 hypertendus légers à modérés, hommes et femmes, âgés de 36 à 70 ans. Les oedèmes des membres inférieurs (MI) ont été appréciés par la méthode du déplacement de l'eau en utilisant une botte volumétrique, à l'inclusion dans l'étude et après 12 semaines de traitement. L'importance des oedèmes des MI a été moindre sous lercanidipine (143,6 ml, soit +11,2% par rapport à l'inclusion) que sous nifédipine (284,2 ml, soit +21,9% par rapport à l'inclusion)
3. L'étude COHORT, multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparé la tolérance et l'efficacité de la lercanidipine 10 mg/j à celles de l'amlodipine 5 mg/j et de la lacidipine 2 mg/j, chez 828 patients hypertendus légers à modérés âgés de 60 ans et plus. Les patients ont été suivis pendant au moins 6 mois. Le pourcentage de patients présentant un oedème des MI a été de 8,3% dans le groupe lercanidipine (n=420), de 18,5% dans le groupe amlodipine (n=200) et de 4,3% dans le groupe lacidipine (n=208). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les trois groupes pour la pression artérielle.
4. Une étude norvégienne, multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparé la tolérance de la lercanidipine 10 mg/j à celle de l'amlodipine 5 mg/j chez 92 femmes ménopausées hypertendues. Après 4 semaines, la posologie a été augmentée à 20 mg/j de lercanidipine et 10 mg/j d'amlodipine. Les oedèmes des MI, critère principal de jugement, ont été appréciés par la méthode du déplacement de l'eau en utilisant une botte volumétrique, à l'inclusion dans l'étude et après 8 semaines de traitement. Lors de l'analyse per protocole, l'importance des oedèmes des MI a été moindre sous lercanidipine (+5,3 ml par rapport à l'inclusion) que sous amlodipine (+60,4 ml par rapport à l'inclusion) Il n'y a pas eu de différence significative sur la diminution de la PAS qui a été de 22,4 mmHg sous lercanidipine et de 24,6 mm Hg sous amlodipine.

La Commission de la Transparence souhaite disposer de l'expertise et de l'avis de la Commission d'Autorisation de mise sur le marché sur la validité de ces études et leur pertinence en termes de conséquences cliniques et de modifications éventuelles du RCP de ces spécialités.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données Dorema, 817 000 prescriptions de ZANIDIP ont été enregistrées entre février 2003 et février 2004 (46 000 pour le dosage à 20 mg et 771 000 pour le dosage à 10 mg) Dans les deux cas, la posologie moyenne a été de 1,0 comprimés par jour.

Ces spécialités ont été prescrites dans la grande majorité des cas (93%) dans le traitement de l'hypertension artérielle primitive.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'hypertension artérielle est une maladie dont les complications peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

6.2. Actualisation de l'amélioration du service médical rendu

Avant de se prononcer sur une éventuelle ASMR pour ces spécialités, la Commission de la Transparence souhaite avoir l'avis de l'AMM sur les études présentées et sur les éventuelles modifications du RCP qui pourraient en résulter.

Dans cette attente, la Commission de la Transparence considère que la lercanidipine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de débiter un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

6.4. 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/CEMKA 2001). D'après des données plus récentes, la prévalence de l'HTA traitée serait de l'ordre de 8 millions de patients en France (données THALES 2003, étude FLASH 2003).

Toutefois, la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être 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.

Si l'on extrapole les données MONICA et si on fait l'hypothèse que seuls 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

6.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

6.5.2 Taux de remboursement : 65%