

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
24 juillet 2013****CLEVIPREX 0,5 mg/ml, émulsion injectable**

50 ml en flacon, boîte de 10 (CIP : 34009 219 976 7 5)

100 ml en flacon, boîte de 10 (CIP : 34009 219 977 3 6)

Laboratoire THE MEDICINES COMPANY

DCI	clévidipine
Code ATC (2012)	C08CA16 (dérivé de la dihydropyridine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« CLEVIPREX est indiqué pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire »

SMR	Le SMR est important.
ASMR	<p>Deux études randomisées, ouvertes (avec évaluation indépendante) ont comparé la clévidipine au nitroprussiate de sodium en péri-opératoire ou à la nicardipine en post opératoire et ne mettent pas en évidence de différence sur les critères principaux constitués par l'incidence de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral, de la dysfonction rénale. La seule différence observée, en faveur de la clévidipine, a été une incidence plus importante des décès quelle qu'en soit la cause dans le groupe nitroprussiate que dans le groupe clévidipine (4,7% versus 1,7%, p=0,04). Cependant, l'utilisation de nitroprussiate n'a pas été retrouvée comme facteur indépendant associé à une augmentation de la mortalité en analyse multivariée. Pour le maintien de la pression artérielle dans un intervalle prédéfini (qui n'était qu'un critère secondaire), la clévidipine a été plus efficace que le nitroprussiate et il n'a pas été mis en évidence de différence versus la nicardipine.</p> <p>CLEVIPREX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux deux comparateurs cliniquement pertinents, nitroprussiate de sodium ou nicardipine, pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	CLEVIPREX est un médicament de première intention pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (décentralisée) : 25 juillet 2012 Plan de gestion des risques incluant un suivi des risques « importants » (cf 08.2 Tolérance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier

Classification ATC	2012 C : Système cardiovasculaire C08 : Antagonistes des canaux calciques C08C : Antagonistes des canaux calciques sélectifs ayant principalement des propriétés vasculaires C08CA : Dérivés de la dihydropyridine C08CA16 : Clévidipine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de CLEVIPREX 0,5 mg/ml solution injectable dont le principe actif est la clévidipine, médicament réservé à l'usage hospitalier, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La clévidipine est un inhibiteur des canaux calciques de type L de la classe des dihydropyridines. Les inhibiteurs des canaux calciques de type L sont les médiateurs de l'influx de calcium durant la dépolarisation dans le muscle lisse artériel. La clévidipine ne réduit pas la pression de remplissage cardiaque (pression de précharge), ce qui confirme l'absence d'effets sur les vaisseaux capacitifs veineux.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« CLEVIPREX est indiqué pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire. »

04 POSOLOGIE

« Adultes/Personnes âgées

La clévidipine est destinée à être administrée par voie intraveineuse.

La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à diminution de pression artérielle désirée. La posologie est individuelle en fonction de diminution de pression artérielle recherchée et de la réponse du patient.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées en permanence pendant la perfusion et jusqu'à stabilisation des signes vitaux.

En raison d'un risque d'hypertension par effet rebond, les patients ayant reçu des perfusions prolongées de clévidipine non remplacées par un autre traitement antihypertenseur doivent faire l'objet d'une surveillance pendant au moins 8 heures après l'arrêt de la perfusion.

Dose initiale : instaurer la perfusion intraveineuse de clévidipine à raison de 4 ml/h (2 mg/h) ; la dose peut être doublée toutes les 90 secondes. Continuer à augmenter la dose jusqu'à ce que l'objectif tensionnel soit atteint.

Dose d'entretien : chez la plupart des patients, la réponse thérapeutique recherchée est obtenue avec des doses comprises entre 8 et 12 ml/h (4-6 mg/h).

Dose maximale : la plupart des patients traités dans le cadre d'études cliniques ont reçu des doses inférieures ou égales à 32 ml/h (16 mg/h). La dose maximale recommandée est de 64 ml/h (32 mg/h). L'expérience clinique concernant l'utilisation de doses dépassant 64 ml/h (32 mg/h) est limitée. Il est recommandé de ne pas perfuser plus de 1000 ml de clévidipine durant les premières 24 heures, en raison de la charge lipidique que cela représente. L'expérience clinique avec des perfusions de clévidipine pendant plus de 72 heures, quelle que soit la dose, est également limitée.

Passage à un antihypertenseur oral : l'arrêt de la clévidipine ou la diminution progressive de la posologie doivent être accompagnés d'une thérapie orale appropriée. Au moment d'instaurer le traitement antihypertenseur oral, tenir compte du délai d'action de celui-ci. Continuer la surveillance de la pression artérielle jusqu'à obtention de l'effet recherché. L'arrêt de CLEVIPREX se traduit par une réduction de l'effet antihypertenseur en 5 à 15 minutes. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les hypertensions artérielles aiguës péri-opératoires concernent les patients opérés d'une chirurgie électorale ou urgente sous anesthésie générale et présentant une élévation brutale, souvent importante, des chiffres de pression artérielle.

Certains patients, normotendus avant l'intervention, peuvent présenter une crise hypertensive aiguë péri-opératoire liée à de multiples facteurs tels que variations volémiques et modifications du tonus sympathique dues à la stimulation chirurgicale, au stress ou à la douleur. Certains facteurs liés à l'anesthésie peuvent également favoriser une instabilité tensionnelle. Les agents anesthésiques inhalés ou intraveineux peuvent affecter la fonction cardiaque de façon dose-dépendante par réduction du tonus sympathique central et de l'activité baroréflexe, ou par effets directs sur le myocarde et la vascularisation périphérique. L'instabilité tensionnelle peut être aggravée par la ventilation artificielle en pression positive.

En l'absence de traitement, l'hypertension artérielle aiguë péri-opératoire peut être responsable de séquelles sévères associées à un risque cérébral, vasculaire, cardiaque et rénal, pouvant se traduire par un accident vasculaire cérébral, une dissection aortique, un infarctus du myocarde, des accidents hémorragiques, une insuffisance rénale aiguë, voire un décès. Le risque associé à une hypertension artérielle péri-opératoire non contrôlée dépend du type de chirurgie, mais semble plus important dans le cadre de la chirurgie cardiovasculaire ou de la neurochirurgie¹.

¹ Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, de Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis - 2010 revision. Neth J Med 2011 ; 69 : 248-55.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Prise en charge
Bêta-bloquants sélectifs		
BREVIBLOC (Esmolol) <i>Baxter</i>	Traitement des troubles du rythme supraventriculaires : tachycardies, fibrillations et flutters auriculaires, tachycardies jonctionnelles; chaque fois qu'un bêta-bloquant de très courte durée d'action est jugé nécessaire. En milieu d'anesthésie : tachyarythmie supraventriculaire et hypertension en période péri-opératoire.	Coll
Alpha et Bêta -bloquants		
TRANDATE (Labétalol) <i>Genopharm</i>	Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de : - HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive stade III). - encéphalopathie hypertensive. - dissection aortique. - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire. - certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En milieu d'anesthésie : - hypotension contrôlée. - hypertension en période péri-opératoire.	Coll
Dérivés de la dihydropyridine (de même CPT* que la clévidipine)		
LOXEN (Nicardipine) <i>Novartis Pharma</i>	Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de : - HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive stade III), - encéphalopathie hypertensive, - dissection aortique, - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire, - certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En milieu d'anesthésie : - hypotension contrôlée, - hypertension en période péri-opératoire.	Coll
Adrénolytique à action périphérique		
NITRIATE (Nitroprussiate) <i>Serb</i>	Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de : - HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive stade III), - encéphalopathie hypertensive, - dissection aortique, - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire. En milieu d'anesthésie : - hypotension contrôlée, - hypertension en période péri-opératoire. En cardiologie : au cours de certaines insuffisances cardiaques aiguës en particulier ventriculaires gauches avec bas débit cardiaque et résistances périphériques élevées réfractaires aux traitements habituels, notamment lors de : - infarctus myocardique, - cardiomyopathies, - dysfonctionnement valvulaire aortique et mitral, - et au cours de la chirurgie coronarienne et valvulaire.	Coll

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Prise en charge
Alpha-bloquants		
EUPRESSYL (Urapidil) <i>Nycomed</i>	Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de : - HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive de stade III), - encéphalopathie hypertensive, - dissection aortique, - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire. En milieu d'anesthésie : - hypotension contrôlée, - hypertension en période péri-opératoire	Coll

*CPT : classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Autorisation de mise sur le marché :

Pays	AMM	
	Date	Indications
Etats-Unis d'Amérique	01/08/2008	Réduction de la pression artérielle lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas faisable ou non désirable
Nouvelle-Zélande	30/07/2009	Réduction de la pression artérielle lorsqu'un contrôle rapide et prévisible est désirable
Australie	09/04/2010	Réduction à court terme de la pression artérielle lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas faisable ou non désirable
Suisse	11/07/2010	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Canada	15/04/2011	Traitement des élévations aiguës de la pression artérielle
Royaume Uni	23/11/2011	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Hollande	30/11/2011	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Suède	20/01/2012	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Allemagne	18/04/2012	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Autriche	12/07/2012	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires
Belgique	19/11/2012	Réduction rapide de la pression artérielle dans les situations péri-opératoires

Prise en charge à l'étranger :

CLEVIPREX est disponible aux Etats-Unis à l'hôpital. CLEVIPREX ne fait pas l'objet d'une prise en charge spécifique (négociation globale).

En Allemagne, une demande d'exemption d'évaluation pour remboursement a été acceptée par les autorités le 22 novembre 2012 car CLEVIPREX est un produit uniquement hospitalier.

Il n'existe pas d'autre procédure d'évaluation de prise en charge en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 5 études cliniques réalisées avec la clévidipine dans la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire :

- Deux études randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle chez des patients opérés d'une chirurgie cardiaque dont l'objectif était de comparer le taux d'échecs (défini par une absence de diminution de la pression artérielle ou une insuffisance de diminution ou une intolérance) de la clévidipine par rapport au placebo en préopératoire (étude ESCAPE-1)² ou en postopératoire (étude ESCAPE-2)³.

- Trois études ouvertes, randomisées, contrôlées versus comparateurs actifs (trinitrine ou nitroprussiate ou nicardipine), chez des patients opérés d'une chirurgie cardiaque⁴.

Il est à noter, qu'il n'existe pas de spécialité à base de trinitrine indiquée dans la réduction de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire disponible en France. La spécialité NITRONAL 1 mg/ml (trinitrine) solution pour perfusion est indiquée dans la prévention de l'ischémie myocardique lors des interventions coronaires, dans l'insuffisance ventriculaire gauche, en particulier lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et dans l'angine de poitrine instable.

L'objectif principal de ces 3 études était de comparer l'incidence des décès quelle que soit la cause, de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique), de la dysfonction rénale sous clévidipine en comparaison au comparateur actif. L'objectif secondaire était de comparer le contrôle de la pression artérielle par la clévidipine à chacun de ces trois comparateurs actifs.

Autres études présentées par le laboratoire :

Deux études non comparatives ont également évalué l'efficacité et la tolérance de la clévidipine dans des contextes non chirurgicaux, l'une dans le cadre d'une HTA sévère persistante avec ou sans souffrance viscérale, en service d'urgence ou de réanimation (étude VELOCITY)⁵, l'autre chez des patients ayant une hémorragie intracérébrale (étude ACCELERATE)⁶. Les résultats de ces études ne sont pas pris en compte dans le cadre de cette évaluation dans la mesure il s'agit d'études ouvertes, non comparatives, réalisées dans des indications hors AMM de CLEVIPREX.

² Levy JH, Mancao MY, Gitter R, Kereiakes DJ, Grigore AM, Aronson S, Newman MF. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg* 2007;105:918-25

³ Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, Newman MF, Corwin HL; ESCAPE-2 Study Group. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessing its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2008;107:59-67.

⁴ Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, Kereiakes DJ, Newman MF. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008;107:1110-21.

⁵ Pollack CV, Varon J, Garrison NA, Ebrahimi R, Dunbar L, Peacock WF 4th. Clevidipine, an intravenous dihydropyridine calcium channel blocker, is safe and effective for the treatment of patients with acute severe hypertension. *Ann Emerg Med* 2009;53:329-38.

⁶ Graffagnino C, Bergese S, Love J, Schneider D, Lazaridis C, LaPointe M, Lee K, Lynch G. Aggressive Blood Pressure Control with Clevidipine in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage is Rapid and Well Tolerated: The ACCELERATE Trial. *Stroke* 2011;42:e218, abstract no. WP206.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus placebo

	ESCAPE-1	ESCAPE-2
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité de CLEVIPREX par rapport au placebo	
Méthode	Randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, groupes parallèles, multicentrique	
Critères d'inclusion principaux	Pré-randomisation : Age >18 ans, programmé pour chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronaire et/ou chirurgie valvulaire avec ou sans circulation extracorporelle)	
	HTA dans les 6 mois précédent ou actuelle Post-randomisation : <ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥160 mmHg en préopératoire, après pose d'une voie artérielle • Nécessité d'une réduction de la PAS ≥15% 	Post-randomisation <ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥140 mmHg dans les 4 h postopératoire • Nécessité d'une réduction de la PAS ≥15%
Critères de non-inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédents • Bloc de branche gauche préexistant ou entraînement ventriculaire permanent • Intolérance connue aux dihydropyridines • Allergie au soja et aux œufs 	
Groupes de traitement	<p>La posologie initiale de clévidipine était de 0,4 µg/kg/min (environ 2 mg/h pour un adulte de 80 kg), doublée toutes les 90 secondes jusqu'à 3,2 µg/kg/min avec un maximum de 8,0 µg/kg/min.</p> <p>La durée d'administration était d'au moins 30 minutes (sauf en cas d'échec du traitement) et au maximum d'une heure (ou jusqu'à l'induction de l'anesthésie dans ESCAPE-1).</p> <p>Le placebo correspondait à l'émulsion lipidique de CLEVIPREX</p>	
Critère de jugement principal	<p>Taux d'échecs au traitement dans les 30 minutes suivant le début du traitement défini par un arrêt prématuré et définitif du traitement motivé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une absence d'efficacité (pression artérielle inchangée ou augmentée ou impossibilité d'obtenir une réduction de la pression artérielle) • Un échec de traitement : non obtention d'une réduction ≥15% de la PAS en 30 minutes • Une intolérance au traitement 	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Délai d'obtention d'une réduction ≥15% de la PAS • Variation de la PA moyenne par rapport à la valeur initiale 	
Randomisation	Centralisée (IVRS), blocs de 4 par centre	
Calcul du nombre de sujets	Hypothèse d'un taux de succès de 40% dans le groupe clévidipine et 12% dans le groupe placebo : 50 patients par groupe de traitement pour une puissance de 85% et une significativité statistique bilatérale de 0,05.	Hypothèse d'un taux d'échecs <60% sous clévidipine et de 88% sous placebo : 50 patients par groupe de traitement pour une puissance de 85% et une significativité statistique bilatérale de 0,05.
Analyse statistique	<p>La population d'analyse en intention de traiter (ITT) a inclus tous les patients randomisés quel que soit le traitement effectivement reçu.</p> <p>La population d'analyse de la tolérance a inclus tous les patients randomisés et traités.</p>	

Résultats :

- **Dans le traitement de l'hypertension artérielle préopératoire (ESCAPE-1)**

Un total de 76 patients a été randomisé dans chaque groupe. Un total de 23 patients du groupe clévidipine et de 24 patients du groupe placebo n'ont pas répondu aux critères d'inclusion post-randomisation. Un patient dans le groupe placebo n'a pas reçu le traitement tel que prévu. La population d'analyse de l'efficacité a donc porté sur 53 patients dans le groupe clévidipine et 52 dans le groupe placebo. La population d'analyse de la tolérance a porté sur 53 patients dans le groupe clévidipine et 51 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes en dehors d'une proportion plus élevée de patients âgés, de patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et d'une proportion inférieure de patients ayant un antécédent familial de coronaropathie dans le groupe clévidipine par rapport au groupe placebo (Tableau 1).

- **Dans le traitement de l'hypertension artérielle postopératoire (ESCAPE-2)**

Un total de 206 patients a été randomisé : 100 dans le groupe clévidipine et 106 dans le groupe placebo. Un total de 61 patients du groupe clévidipine et 49 patients du groupe placebo ont répondu aux critères d'inclusion post-randomisation (population d'analyse de l'efficacité). La population d'analyse de la tolérance était identique à la population d'analyse de l'efficacité.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes, en dehors d'une proportion plus élevée de patients âgés et d'une proportion inférieure de patients ayant un antécédent d'angor dans le groupe clévidipine par rapport au groupe placebo (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etudes versus placebo

	ESCAPE-1 Préopératoire		ESCAPE-2 Post opératoire	
	Clévidipine N=53	Placebo N=52	Clévidipine N=61	Placebo N=49
Age, moyenne±ET (ans)	65,8±10,0	61,7±10,3*	63,8±12,6	62,3±11,8
Age ≥65, n (%)	33 (62,3)	8 (34,6)*	33 (54,1)	17 (34,7)*
Sexe masculin, n (%)	37 (69,8)	36 (69,2)	47 (77,0)	38 (77,6)
Hypertension, n (%)	53 (100,0)	52 (100,0)	51 (83,6)	41 (83,7)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, n (%)	3 (5,7)	2 (3,8)	4 (6,6)	4 (8,2)
Insuffisance cardiaque, n (%)	6 (11,3)	6 (11,5)	12 (19,7)	5 (10,2)
Diabète, n (%)	19 (35,8)	25 (48,1)	21 (34,4)	17 (34,7)
Antécédent d'infarctus du myocarde, n (%)	16 (30,2)	6 (11,5)*	15 (24,6)	15 (30,6)
Antécédent de pontage aorto-coronaire, n (%)	5 (9,4)	1 (1,9)	1 (1,6)	2 (4,1)
Angor, n (%)	34 (64,2)	30 (57,7)	26 (42,6)	31 (63,3)*
Antécédent familial de coronaropathie, n (%)	27 (50,9)	40 (76,9)*	29 (47,5)	27 (55,1)
Pression artérielle systolique initiale, moyenne±ET (mmHg)	182±22	177±19	147,4±8,4	150,5±11,8

ET : écart-type. * $p < 0,05$.

Dans l'étude en préopératoire, 7 patients de chaque groupe ont reçu un bêta-bloquant le jour de la chirurgie avant le début du traitement à l'étude. Pendant l'administration du traitement à l'étude, un nombre plus important de patients du groupe placebo a reçu de la trinitrine (17,3% soit 9 patients et 1,9% soit un patient dans le groupe clévidipine).

Dans l'étude en postopératoire, une proportion plus importante de patients du groupe clévidipine a reçu un bêta-bloquant ou un vasodilatateur avant le début du traitement à l'étude. Une proportion plus importante de patients du groupe placebo a reçu un traitement par bêta-bloquant ou vasodilatateur pendant l'administration du traitement à l'étude (Tableau 2).

Tableau 2 : Traitements peri-opératoires – Etude ESCAPE-2

	Avant le début du traitement à l'étude		Pendant l'administration du traitement à l'étude	
	Clévidipine n=61 n (%)	Placebo N=49 n (%)	Clévidipine N=61 n (%)	Placebo N=49 n (%)
Patients recevant au moins un bêta-bloquant / vasodilatateur	37 (60,7)	20 (40,8)	25 (41,0)	36 (73,5)

Résultats sur le critère principal

Une différence significative en faveur de la clévidipine a été mise en évidence par rapport au placebo en termes de taux d'échecs au traitement (Tableau 3) :

- 7,5% dans le groupe placebo versus 82,7% dans le groupe clévidipine (IC 95% : 62,64% à 87,65%, $p < 0,0001$) dans l'étude en préopératoire,
- 8,2% dans le groupe placebo versus 79,6% dans le groupe clévidipine (IC 95% : 58,18% à 84,61%, $p < 0,0001$) dans l'étude en postopératoire.

Résultats sur les critères secondaires

La clévidipine a permis une réduction de la PAS $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale dans un délai médian de 6 minutes en préopératoire et de 5,3 minutes en postopératoire (Tableau 3).

Dans l'étude en préopératoire, il a été observé une réduction de la pression artérielle moyenne statistiquement significativement plus importante dans le groupe CLEVIPREX dès la 5^{ème} minute et toutes les 5 minutes jusqu'à la fin de la période de traitement de 30 minutes. Pour la PA moyenne la plus basse, la réduction moyenne était de -34,8 mmHg (-31,2%) dans le groupe CLEVIPREX et -12,5 mmHg (-11,2%) dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Dans l'étude en postopératoire, il a été observé une réduction de la PA moyenne statistiquement significativement plus importante dans le groupe CLEVIPREX dès la 2^{ème} minute, avec une réduction moyenne de -5,7 mmHg (-5,9%) vs. -0,1 mmHg (-0,1%; $p = 0,0004$), et cette différence en faveur de CLEVIPREX est restée statistiquement plus importante à 5, 10 et 15 minutes après le début du traitement. Pour la PA moyenne la plus basse, la réduction moyenne était de -28,1 mmHg (-28,9%) dans le groupe CLEVIPREX et -8,9 mmHg (-8,7%) dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité clévidipine versus placebo

	ESCAPE-1 Préopératoire			ESCAPE-2 Post opératoire		
	Clévidipine N=53	Placebo N=52	p^a	Clévidipine N=61	Placebo N=49	p^a
Critère principal						
Echecs au traitement, n (%)	4 (7,5)	43 (82,7)	<0,0001	5 (8,2)	39 (79,6)	<0,0001
Absence d'efficacité	0 (0,0)	18 (34,6)	<0,0001	0 (0,0)	37 (75,5)	<0,0001
Efficacité insuffisante	4 (7,5)	25 (48,1)	<0,0001	2 (3,3)	2 (4,1)	1,0000
Intolérance	0 (0,0)	0 (0,0)	-	3 ^c (4,9)	0 (0,0)	0,2521
Succès du traitement, n (%)	49 (92,5)	9 (17,3)	<0,0001	56 (91,8)	10 (20,4)	<0,0001
Critère secondaire						
Délai médian (en minute) d'obtention de la valeur cible de la PAS ^b (IC 95%)	6 (6 à 8)	Non estimé ^d	-	5,3 (4 à 7)	Non estimé ^d	<0,0001

^aTest de Chi-2 ; ^bDélai d'obtention d'une réduction $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale ; ^cUn épisode de fibrillation auriculaire résolu le même jour sans séquelle, et 2 épisodes de baisse tensionnelle trop importante dans les 1^{ères} minutes de traitement ; ^dNon estimé en raison d'un nombre trop faible de patients atteignant la valeur cible de la PA.

8.1.2 Etudes clévidipine versus comparateurs actifs

	ECLIPSE-NTG	ECLIPSE-SNP	ECLIPSE-NIC
Objectif principal de l'étude	Comparer la tolérance de la clévidipine versus un comparateur actif		
	En préopératoire, per-opératoire, postopératoire		En postopératoire
Comparateur	trinitrine	nitroprussiate	nicardipine
Méthode	Etude randomisée, contrôlée versus comparateur actif, ouverte (en raison de la difficulté pratique de la comparaison de deux schémas intraveineux différents et de l'impossibilité de détecter les éventuels effets indésirables liés à l'émulsion lipidique de la clévidipine en cas de double placebo (utilisation d'Intralipide))		
Critères d'inclusion principaux	Age ≥18 ans, programmé pour chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronaire et/ou chirurgie valvulaire avec ou sans circulation extra-corporelle)		
	Nécessitant un traitement pour HTA péri-opératoire.		Nécessitant un traitement pour HTA postopératoire.
Critères de non-inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédents • Entraînement ventriculaire permanent • Intolérance aux antagonistes des canaux calciques • Hypersensibilité à la trinitrine, au nitroprussiate ou à la nicardipine • Allergie au soja et aux œufs 		
Groupes de traitement	<p>La posologie initiale de clévidipine était de 0,4 µg/kg/min (environ 2 mg/h pour un adulte de 80 kg), doublée toutes les 90 secondes jusqu'à 3,2 µg/kg/min, et un maximum de 8,0 µg/kg/min. L'administration de doses allant de 4,4 à 8,0 µg/kg/min ne devait pas dépasser 2 heures. La titration jusqu'à 8,0 µg/kg/min était requise avant de prendre le relais par, ou ajouter, un nouvel antihypertenseur injectable. Une réduction de la dose ou un arrêt temporaire de clévidipine était possible en fonction de la réponse du patient.</p> <p>Le comparateur était administré à sa posologie habituelle.</p>		
Critère principal d'évaluation	<p>Incidence des décès quelle que soit la cause, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique), dysfonction rénale (créatininémie ≥2.0 mg/dl ou 177 µmol/l, augmentation de la créatininémie ≥0,7 mg/dl ou 62 µmol/l par rapport aux valeurs initiales, et/ou nécessité d'une hémodialyse ou hémofiltration) entre le début du traitement et 30 jours après la chirurgie.</p> <p>Tous les événements ont été adjudiqués par un comité indépendant à l'insu des groupes de traitement.</p>		
Parmi les critères secondaires d'évaluation	Aire sous la courbe (ASC) normalisée par heure des excursions tensionnelles en dehors des limites supérieures et inférieures prédéterminées (135-65 mmHg en per-opératoire et 145-75 mmHg en pré- et postopératoire), prenant en compte l'ampleur de l'excursion et sa durée : ASC _{PAS-D} (mmHg x min/h) entre le début du traitement et sa fin ou 24 h après son début. Utilisation d'antihypertenseurs alternatifs.		
	Mesure de la PA toutes les 15 minutes en préopératoire, toutes les 5 minutes en per-opératoire, et, en postopératoire, toutes les 15 minutes pendant 6 heures, puis une fois par heure jusqu'à 24 heures.	Toutes les 15 minutes pendant 6 heures, puis une fois par heure jusqu'à 24 heures postopératoires.	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il n'y a pas eu de calcul d'effectif et de puissance de l'étude. Les effectifs ont été déterminés sur la base de l'expérience clinique et en accord avec la FDA.		
	500 à 900 planifiés	250 à 500 planifiés	250 à 500 planifiés
Analyse statistique	<p>La population d'analyse en intention de traiter (ITT) a inclus tous les patients randomisés quel que soit le traitement effectivement reçu.</p> <p>La population d'analyse de la tolérance a inclus tous les patients randomisés et traités.</p>		

Résultats :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement, à l'exception des patients hypertendus plus nombreux dans le groupe clévidipine par rapport au groupe nicardipine (Tableau 4).

Tableau 4 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etudes clévidipine versus comparateur actif

	ECLIPSE-NTG		ECLIPSE-SNP		ECLIPSE-NIC	
	Clévidipine n=268	Trinitrine n=278	Clévidipine n=296	Nitroprussiate n=283	Clévidipine n=188	Nicardipine n=193
Age, ans	64,4±10,9	63,9±11,1	64,2±10,9	65,3±11,0	66,1±10,1	66,1±10,2
Sexe masculin	214 (79,9)	207 (74,5)	204 (68,9)	216 (76,3)	126 (67,0)	138 (71,5)
Age ≥65 ans	138 (51,5)	138 (49,6)	146 (49,3)	158 (55,8)	103 (54,8)	111 (57,5)
PA initiale, mmHg						
PAS	142,9±22,7	139,1±28, 3	142,1±21,6	141,8±26,1	144,2±19,2	144,0±20,1
PAD	71,9±13,3	71,3±14,7	70,7±13,7	70,7±17,2	69,2±12,8	68,4±13,0
Antécédents						
Hypertension	224 (83,6)	240 (86,3)	253 (85,5)	228 (80,6)	181 (96,3)*	169 (87,6)
Infarctus du myocarde < 6 mois	46 (17,2)	51 (18,3)	46 (15,5)	45 (15,9)	39 (20,7)	42 (21,8)
Antécédent de pontage aorto-coronaire	10 (3,7)	24 (8,6)	10 (3,4)	11 (3,9)	4 (2,1)	8 (4,1)
Insuffisance cardiaque	35 (13,1)	44 (15,8)	65 (22,0)	52 (18,4)	44 (23,4)	38 (19,7)
Dyslipidémie	209 (78,0)	193 (69,4)	196 (66,2)	191 (67,5)	134 (71,3)	137 (71,0)
Diabète	99 (36,9)	92 (33,1)	99 (33,4)	102 (36,0)	68 (36,2)	76 (39,4)
AVC ou accident ischémique transitoire	37 (13,8)	42 (15,1)	21 (7,1)	18 (6,4)	16 (8,5)	12 (6,2)
Fibrillation/flutter auriculaire	33 (12,3)	32 (11,5)	48 (16,2)	43 (15,2)	21 (11,2)	21 (10,9)
Traitement antihypertenseur dans les 2 semaines avant la chirurgie						
Bêta-bloquants	172 (64,2)	192 (69,1)	192 (64,9)	189 (66,8)	132 (70,2)	135 (69,9)
IEC	121 (45,1)	114 (41,0)	134 (45,3)	119 (42,0)	71 (37,8)	79 (40,9)
Inhibiteurs calciques	52 (19,4)	60 (21,6)	68 (23,0)	60 (21,2)	45 (23,9)	28 (14,5)

Moyenne±ET ou n (%).

TNT : trinitrine ; NPS : nitroprussiate ; NIC : nicardipine ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

*p<0,05 vs. nicardipine

La durée totale de perfusion de clévidipine incluant les périodes d'arrêt de perfusion a été de 6,4 heures dans l'étude versus trinitrine, 6,7 heures dans celle versus nitroprussiate, de 7,1 heures dans celle versus nicardipine (Tableau 5). La durée de perfusion, le volume total de perfusion et le débit de perfusion ont été plus élevés dans le groupe trinitrine par rapport au groupe clévidipine, alors que ces trois paramètres ont été comparables entre les deux groupes dans l'étude versus nitroprussiate. Le volume total et le débit de perfusion ont été plus élevés dans le groupe nicardipine que dans le groupe clévidipine.

Tableau 5 : Administration des traitements à l'étude - Etudes clévidipine versus comparateur actif

	ECLIPSE-NTG		ECLIPSE-SNP		ECLIPSE-NIC	
	Clévidipine n=268	Trinitrine n=278	Clévidipine n=296	Nitroprussiate n=283	Clévidipine n=188	Nicardipine n=193
Moment de l'initiation						
Préopératoire	92 (34,3)	119 (42,8)	52 (17,6)	34 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Per-opératoire	145 (54,1)	132 (47,5)	161 (54,4)	158 (55,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postopératoire	31 (11,6)	27 (9,7)	83 (28,0)	90 (31,8)	188 (100,0)	193 (100,0)
Traitement reçu en						
Préopératoire	92 (34,3)	119 (42,8)	52 (17,6)	34 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Per-opératoire	229 (85,4)	245 (88,1)	209 (70,6)	185 (65,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postopératoire	187 (69,8)	226 (81,3)	219 (74,0)	204 (72,1)	188 (100,0)	193 (100,0)
Durée totale de perfusion, h*	6,4 (2-16)	12,0 (4-24)	6,7 (2-17)	5,4 (2-18)	7,1 (2-17)	7,9 (3-18)
Volume total de perfusion, ml	21,8 (6,3-74,2)	74,8 (24,1-209,1)	26,5 (7,1-97,1)	25,6 (5,5-129,4)	56,4 (13,7-142,9)	163,8 (42,7-376,2)
Débit de perfusion, ml/h	6,2 (4,4-10,2)	11,3 (6,1-22,7)	6,4 (4,5-10,2)	8,5 (4,1-17,4)	7,9 (4,5-12,9)	33,6 (18,9-48,8)

Médiane (Quartile 1 - Quartile 3) ou n (%). TNT : trinitrine ; NPS : nitroprussiate ; NIC : nicardipine. *Incluant les périodes d'arrêt de la perfusion.

Résultats sur le critère principal de jugement

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la clévidipine et chacun des comparateurs (trinitrine, nitroprussiate, nicardipine) sur les critères de survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de dysfonction rénale entre le début du traitement et 30 jours après la chirurgie (Tableau 6).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la clévidipine et la trinitrine ou entre la clévidipine et la nicardipine en ce qui concerne l'incidence des décès quels qu'en soit la cause.

Seule une incidence significativement plus importante de décès quelle que soit la cause dans le groupe nitroprussiate que dans le groupe clévidipine a été observée (4,7% versus 1,7%, p=0,04). Cependant, l'utilisation de nitroprussiate n'a pas été retrouvée comme facteur indépendant associé à une augmentation de la mortalité en analyse multivariée. Parmi les 13 patients décédés dans le groupe nitroprussiate, trois ont présenté une hypotension rapportée en tant qu'événement indésirable.

Tableau 6 : Critère principal d'évaluation - Evénements à 30 jours - Etudes clévidipine versus comparateur actif

n/N (%)	Clévidipine N=268	Trinitrine N=278	p
Décès toute cause	7/252 (2,8)	9/266 (3,4)	NS
Infarctus du myocarde	8/246 (3,3)	9/260 (3,5)	NS
Accident vasculaire cérébral	4/245 (1,6)	6/260 (2,3)	NS
Dysfonction rénale	17/248 (6,9)	21/260 (8,1)	NS
n/N (%)	Clévidipine N=296	Nitroprussiate N=283	p
Décès toute cause	5/286 (1,7)	13/274 (4,7)	0,04
Infarctus du myocarde	4/281 (1,4)	6/264 (2,3)	NS
Accident vasculaire cérébral	3/282 (1,1)	4/262 (1,5)	NS
Dysfonction rénale	24/284 (8,5)	24/265 (9,1)	NS
n/N (%)	Clévidipine N=188	Nicardipine N=193	P
Décès toute cause	8/181 (4,4)	6/189 (3,2)	NS
Infarctus du myocarde	4/173 (2,3)	2/183 (1,1)	NS
Accident vasculaire cérébral	1/173 (0,6)	2/183 (1,1)	NS
Dysfonction rénale	15/180 (8,3)	11/185 (5,9)	NS
n/N (%)	Clévidipine N=752	Tous comparateurs N=754	P
Décès toute cause	20/719 (2,8)	28/729 (3,8)	NS
Infarctus du myocarde	16/700 (2,3)	17/707 (2,4)	NS
Accident vasculaire cérébral	8/700 (1,1)	12/705 (1,7)	NS
Dysfonction rénale	56/712 (7,9)	56/710 (7,9)	NS

Résultats sur les critères secondaires

• Effet antihypertenseur

Le maintien des chiffres tensionnels dans l'intervalle de pression artérielle prédéfini a été significativement supérieur avec :

- la clévidipine par rapport à la trinitrine (ASC_{PAS} médiane 4,14 vs 8,87 mmHg x min/h, $p=0,0006$). L' ASC_{PAS-D} au dessus de la valeur seuil supérieure était significativement moins importante avec la clévidipine par rapport à la trinitrine (2,76 vs. 7,94 mmHg x min/h ; $p=0,0002$). L' ASC_{PAS-D} au dessous de la valeur seuil inférieure était comparable entre les deux groupes (nulle dans les deux groupes).

- la clévidipine par rapport au nitroprussiate (ASC_{PAS} médiane 4,37 vs 10,50 mmHg x min/h, $p=0,0027$), aussi bien pour les excursions au dessus de la valeur seuil supérieure (2,70 vs. 6,61 mmHg x min/h ; $p=0,031$) que pour celles au dessous de la valeur seuil inférieure (2,30 vs. 8,38 mmHg x min/h ; $p=0,0006$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de contrôle tensionnel entre la clévidipine et la nicardipine dans le cadre des valeurs seuils prédéfinies.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antihypertenseur injectable alternatif a été similaire entre le groupe clévidipine et le groupe trinitrine (57,8% versus 56,8%) ainsi qu'entre le groupe clévidipine et le groupe nicardipine (40,4% versus 39,5%), mais moins important dans le groupe clévidipine que dans le groupe nitroprussiate (45,1% versus 55,3%).

- **Fréquence cardiaque**

Une augmentation modeste de la fréquence cardiaque a été observée dans les 24 heures suivant le début du traitement, avec un pourcentage médian de variation entre la valeur initiale et la médiane de toutes les valeurs postopératoires de :

- 31,4% dans le groupe clévidipine et de 32,1% dans le groupe trinitrine,
- 26,9% dans le groupe clévidipine et de 30,3% dans le groupe nitroprussiate

Dans l'étude versus nicardipine, il n'a pas été observé d'augmentation notable de la fréquence cardiaque dans les deux groupes de traitement dans les 24 heures suivant le début des traitements.

Une tachycardie réflexe a été rapportée chez :

- deux patients du groupe clévidipine (0,7%) et un patient du groupe trinitrine (0,4%),
- quatre patients du groupe clévidipine (1,4%) et 4 patients du groupe nitroprussiate (1,4%),
- un patient du groupe clévidipine (<1%) et aucun patient du groupe nicardipine.

L'incidence des tachycardies supra-ventriculaires a été de :

- 36,6% dans le groupe clévidipine et de 34,9% dans le groupe trinitrine,
- 41,9% dans le groupe clévidipine et de 40,6% dans le groupe nitroprussiate,
- 41,5% dans le groupe clévidipine et de 37,8% dans le groupe nicardipine.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Issues des études Cliniques

- **Etudes clévidipine versus placebo**

L'incidence des événements indésirables (EI), des événements indésirables liés au traitement, des événements indésirables graves (EIG) était plus élevée dans le groupe clévidipine par rapport au groupe placebo (Tableau 7).

Tableau 7 : Evénements indésirables survenant entre le début et 7 jours après la fin du traitement à l'étude ou la sortie de l'hôpital - Etudes clévidipine versus placebo

	ESCAPE-1 Préopératoire		ESCAPE-2 Post opératoire	
	Clévidipine N=53 n (%)	Placebo N=51 n (%)	Clévidipine N=61 n (%)	Placebo N=49 n (%)
Au moins un EI	38 (71,7)	33 (64,7)	39 (63,9)	28 (57,1)
Au moins un EI lié au traitement à l'étude	5 (9,4) ^a	2 (3,9) ^a	3 (4,9) ^{a,b}	0 (0,0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement à l'étude	1 (1,9)	1 (2,0)	2 (3,3)	0 (0,0)
Au moins un EIG	13 (24,5)	10 (19,6)	10 (16,4)	6 (12,2)
Décès	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

^a Considéré possiblement lié au traitement à l'étude. ^b Dont deux survenant à J2 (thrombophlébite) et J6 (insomnie) après la fin du traitement par clévidipine.

Dans l'étude en préopératoire, un décès est survenu dans le groupe clévidipine : il s'agit d'un décès survenu un jour après l'intervention par hémorragie médiastinale considérée non reliée au traitement à l'étude par l'investigateur.

Dans l'étude en post-opératoire, un seul événement indésirable grave a été considéré comme possiblement relié au traitement à l'étude par l'investigateur : une thrombophlébite survenue deux jours après la fin du traitement à l'étude dans le groupe clévidipine.

Pour deux patients du groupe clévidipine, le traitement à l'étude a été interrompu en raison d'un évènement indésirable grave : un épisode de fibrillation auriculaire considéré comme échec du traitement pour intolérance et comme relié au traitement à l'étude et une tachycardie ventriculaire considérée comme non reliée au traitement à l'étude.

Les évènements indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 5\%$) ont été (Tableau 8) :

Tableau 8 : Evénements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) - Etudes clévidipine versus placebo

	ESCAPE-1 Préopératoire		ESCAPE-2 Post opératoire	
	Clévidipine N=53 n (%)	Placebo N=51 n (%)	Clévidipine N=61 n (%)	Placebo N=49 n (%)
Patient avec au moins un EI (incidence $\geq 5\%$)	27 (50,9)	21 (41,2)	32 (52,5)	24 (49,0)
Pyrexie	10 (18,9)	7 (13,7)	3 (4,9)	3 (6,1)
Fibrillation auriculaire	7 (13,2)	6 (11,8)		
Insuffisance rénale aigue	5 (9,4)	1 (2,0)		
Anxiété	3 (5,7)	1 (2,0)	5 (8,2)	3 (6,1)
Atélectasie (perte de volume du poumon)	3 (5,7)	0 (0,0)	2 (3,3)	5 (10,2)
Toux	3 (5,7)	2 (3,9)		
Migraine	3 (5,7)	1 (2,0)		
Hypotension	3 (5,7)	1 (2,0)		
Nausée	3 (5,7)	5 (9,8)	13 (21,3)	6 (12,2)
Epanchement pleural	3 (5,7)	4 (7,8)		
Tachycardie ventriculaire	2 (3,8)	4 (7,8)	4 (6,6)	2 (4,1)
Insomnie			13 (21,3)	6 (12,2)
Constipation			6 (9,8)	3 (6,1)
Œdème			5 (8,2)	6 (12,2)
Anémie			4 (6,6)	3 (6,1)
Œdème périphérique			4 (6,6)	2 (4,1)
Respiration sifflante			4 (6,6)	2 (4,1)
Etat confusionnel			3 (4,9)	4 (8,2)
Complication au site de l'incision			3 (4,9)	3 (6,1)
Vomissements			2 (3,3)	3 (6,1)
Agitation			1 (1,6)	3 (6,1)
Œdème pulmonaire			1 (1,6)	4 (8,2)
Tachycardie			1 (1,6)	4 (8,2)

Les évènements indésirables les plus fréquents observés avec la clévidipine au cours des études versus placebo étaient : fièvre, fibrillation auriculaire, nausée, insomnie.

Une augmentation de la fréquence cardiaque au cours de la période de traitement de 30 minutes par clévidipine a été observée dans l'étude en préopératoire mais pas dans l'étude en post opératoire.

Dans l'étude en préopératoire, la fréquence cardiaque médiane initiale était de 71 bpm (min-max : 48-120) dans le groupe clévidipine versus 76 bpm (min-max : 53-126) dans le groupe placebo. La fréquence cardiaque médiane maximale pendant la période de traitement de 30 minutes a été de 84 bpm (min-max : 57-132) dans le groupe clévidipine versus 84 bpm (min-max : 57-133) dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé de modification de la fréquence cardiaque après arrêt du traitement chez les patients ayant reçu de la clévidipine.

Dans l'étude en post opératoire, la fréquence cardiaque médiane initiale était de 90 bpm (min-max : 45-142) dans le groupe clévidipine versus 90 bpm (min-max : 67-135) dans le groupe placebo. La fréquence cardiaque médiane maximale pendant la période de traitement de 30 minutes a été de 93 bpm (min-max : 57-152) dans le groupe clévidipine versus 92 bpm (min-max : 67-150) dans le groupe placebo.

• Etudes clévidipine versus comparateurs actifs

Les événements indésirables observés durant la période de perfusion du médicament et jusqu'à 7 jours après la fin de celle-ci (ou la sortie de l'hôpital), chez les patients ayant reçu de la clévidipine et chez ceux ayant reçu les comparateurs actifs figurent dans le tableau 9. L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de :

- 4,9% dans le groupe CLEVIPREX versus 1,4% dans le groupe trinitrine,
- 2,4% dans le groupe CLEVIPREX versus 2,1% dans le groupe nitroprussiate,
- 6,9% dans le groupe CLEVIPREX versus 5,7% dans le groupe nicardipine

Tableau 9 : Evénements indésirables survenus entre le début et 7 jours après la fin du traitement à l'étude ou la sortie de l'hôpital - Etudes clévidipine versus comparateurs actifs

	ECLIPSE-NTG		ECLIPSE-SNP		ECLIPSE-NIC	
	Clévidipine N=268	Trinitrine N=278	Clévidipine N=296	Nitro- prussiate N=283	Clévidipine N=188	Nicardipine N=193
Au moins un EI	267 (99,6)	278 (100,0)	296 (100,0)	283 (100,0)	187 (99,5)	193 (100,0)
Au moins un EI lié au traitement à l'étude	44 (16,4)	25 (9,0)	34 (11,5)	20 (7,1)	36 (19,1)	25 (13,0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement à l'étude	13 (4,9)	4 (1,4)	7 (2,4)	6 (2,1)	13 (6,9)	11 (5,7)
Au moins un EIG	43 (16,0)	51 (18,3)	57 (19,3)	66 (23,3)	33 (17,6)	34 (17,6)

Le type d'évènement indésirable grave figure dans le tableau 10.

Tableau 10 : Evénements indésirables graves à J30 par étude - Etudes clévidipine versus comparateurs actifs

	ECLIPSE-NTG		ECLIPSE-SNP		ECLIPSE-NIC	
	Clévidipine (N=268) n (%)	Trinitrine (N=278) n (%)	Clévidipine (N=296) n (%)	Nitroprussiate (N=283) n (%)	Clévidipine (N=188) n (%)	Nicardipine (N=193) n (%)
Au moins un EIG	43 (16,0)	51 (18,3)	57 (19,3)	66 (23,3)	33 (17,6)	34 (17,6)
EIG†						
Fibrillation auriculaire	7 (2,6)	7 (2,5)	9 (3,0)	7 (2,5)	2 (1,1)	4 (2,1)
Insuffisance respiratoire	3 (1,1)	9 (3,2)	2 (0,7)	7 (2,5)	3 (1,6)	3 (1,6)
Insuffisance rénale aiguë	9 (3,4)	1 (0,4)	7 (2,4)	8 (2,8)	1 (0,5)	4 (2,1)
Fibrillation ventriculaire	4 (1,5)	5 (1,8)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,5)	1 (0,5)
Arrêt cardiaque	1 (0,4)	2 (0,7)	1 (0,3)	4 (1,4)	2 (1,1)	2 (1,0)

	ECLIPSE-NTG		ECLIPSE-SNP		ECLIPSE-NIC	
	Clévidipine (N=268) n (%)	Trinitrine (N=278) n (%)	Clévidipine (N=296) n (%)	Nitroprussiate (N=283) n (%)	Clévidipine (N=188) n (%)	Nicardipine (N=193) n (%)
AVC	1 (0,4)	3 (1,1)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,5)	4 (2,1)
Hémorragie postopératoire	1 (0,4)	3 (1,1)	3 (1,0)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,6)

†Seuls les EIG dont la fréquence était $\geq 0,5\%$ dans les groupes clévidipine regroupés sont présentés

Il n'a pas été noté de différence en termes de survenue d'une fibrillation auriculaire (grave ou non grave) entre le groupe clévidipine et le groupe trinitrine (33,6% versus 32,0%), ou le groupe nitroprussiate (36,1% versus 32,2%) ou le groupe nicardipine (35,6% versus 35,2%).

Il n'a pas été observé de différence entre la clévidipine et ses comparateurs en termes de modifications des valeurs biologiques, en particulier en ce qui concerne les taux de triglycérides.

8.2.2 Issues des PSUR

CLEVIPREX est commercialisé uniquement aux Etats-Unis depuis août 2008 dans l'indication de la « réduction de la pression artérielle lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas faisable ou souhaitable ». Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 24 mai 2012 au 23 novembre 2012.

Depuis août 2008, le nombre de patients traités avec CLEVIPREX est estimé à environ 70 000. La base de données de pharmacovigilance du laboratoire recense un total de 138 événements (56 graves et 82 non graves) rapportés jusqu'au gel de base du dernier PSUR. Sur la période considérée dans le PSUR le plus récent, 16 rapports initiaux (5 graves et 11 non graves) concernant 30 événements indésirables ont été reçus. Au cours de cette période, l'analyse des données de tolérance n'a pas mis en évidence de nouvelle information concernant les événements indésirables déjà identifiés pouvant avoir un impact sur le rapport bénéfice-risque de CLEVIPREX tel qu'il figure dans le résumé des caractéristiques du produit en vigueur aux Etats-Unis.

8.2.3 Issues du RCP

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés dans la population péri-opératoire: fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale et hypotension. Ces événements peuvent être associés au traitement par ce médicament mais aussi aux interventions chirurgicales réalisées. Dans les études cliniques, une réduction de la saturation en oxygène (rapportée comme une hypoxie) a été observée chez un total de 2,5% de patients recevant la clévidipine, contre 1,5 % recevant la trinitrine, 5,1 % le nitroprussiate de sodium et 5,7 % la nicardipine.

Dans tous les essais cliniques de Phase III menés avec des patients en chirurgie cardiaque, l'incidence de la fibrillation auriculaire chez les patients traités avec CLEVIPREX, par rapport à ceux recevant un comparateur ou un placebo, était de 32,8 %, 32,9 % et 12,0 %, respectivement, cette incidence ayant été jugée associée au traitement dans 3,9 %, 2,5 % et 0,0 % des cas. L'incidence de la tachycardie sinusale chez les patients traités par CLEVIPREX dans le contexte péri-opératoire, comparé à ceux recevant un comparateur actif ou un placebo, était de 25,5 %, 30,5 % et 0,0 %, respectivement, cette incidence ayant été jugée associée au traitement dans 1,3 %, 1,2 % et 0,0 % des cas. L'incidence de l'hypotension chez les patients traités par CLEVIPREX dans le contexte péri-opératoire, comparé à ceux recevant un comparateur actif ou un placebo, était de 15,1 %, 14,9 % et 1,0 %, respectivement, cette incidence ayant été jugée associée au traitement dans 2,5 %, 2,5 % et 0,0 % des cas.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques incluant notamment un suivi des risques « importants » suivants :

- Risques identifiés : hypotension non désirée ou brutale, tachycardie réflexe, diminution de la saturation en oxygène,
- Risques potentiels : infection nosocomiale, hyperlipidémie (hypertriglycéridémie et pancréatite)

08.3 Résumé & discussion

Deux études (ESCAPE-1 –en pré-opératoire- et ESCAPE-2 –en post-opératoire-) randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle, groupes parallèles, multicentriques chez des patients ayant une élévation de la pression artérielle systolique ont été conduites. Le taux d'échecs (défini par une absence de diminution de la pression artérielle ou une insuffisance de diminution ou une intolérance) dans le groupe clévidipine a été inférieur à celui observé dans le groupe placebo. Dans ces études, la clévidipine a permis d'obtenir une réduction de la PAS $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale dans un délai médian de 5 à 6 minutes.

Trois études randomisées, ouvertes, avec évaluation du critère principal par un comité indépendant à l'insu des groupes de traitement, ont été réalisées :

- en péri-opératoire versus nitroprussiate ou trinitrine. A l'heure actuelle, aucune spécialité à base de trinitrine disponible en France n'est indiquée dans la réduction de la pression artérielle en période péri-opératoire.
- en post opératoire versus nicardipine.

Il est à noter que dans les trois études, le critère principal n'était pas unique mais multicritère (incidence des décès quelle qu'en soit la cause, de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral, de la dysfonction rénale), la posologie des comparateurs était laissée à l'appréciation des investigateurs et il n'a pas été réalisé de calcul du nombre de sujets nécessaires.

La seule différence observée, en faveur de la clévidipine, a été une incidence plus importante de décès quelle qu'en soit la cause, dans le groupe nitroprussiate que dans le groupe clévidipine (4,7% versus 1,7%, $p=0,04$).

La clévidipine a été plus efficace que le nitroprussiate pour le maintien de la pression artérielle dans un intervalle prédéfini en période péri-opératoire (critère secondaire). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre la clévidipine et la nicardipine sur le maintien de la pression artérielle à la période postopératoire.

L'incidence de la tachycardie réflexe a été similaire entre la clévidipine et ses comparateurs avec 1,4% dans le groupe clévidipine et dans le groupe nitroprussiate, moins de 1% dans le groupe clévidipine et aucun patient du groupe nicardipine.

Les événements indésirables les plus fréquents observés avec la clévidipine au cours des études réalisées versus placebo étaient : une fièvre, une fibrillation auriculaire, des nausées, une insomnie. La clévidipine n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement pertinente de la fréquence cardiaque par rapport au placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence de profil de tolérance entre la clévidipine et les comparateurs nitroprussiate ou nicardipine, notamment en terme de survenue d'une fibrillation auriculaire.

08.4 Programme d'études

Une étude ouverte est actuellement conduite dans le cadre d'un plan d'investigations pédiatriques validé avec les autorités de santé européennes. Cette étude évalue la tolérance et l'efficacité de CLEVIPREX chez 80 enfants (nouveau-nés, y compris prématurés, jusqu'à des adolescents) subissant une procédure chirurgicale nécessitant une anesthésie d'une durée supérieure à une heure et pour lesquels l'utilisation d'antihypertenseurs en intraveineux est envisagée. La fin de cette étude est prévue en février 2016.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Du fait des mécanismes de survenue d'une hypertension artérielle aiguë péri-opératoire et de sa rapidité d'apparition, son traitement diffère de celui d'une hypertension artérielle chronique. Une fois les facteurs identifiables et réversibles, d'augmentation de la pression artérielle corrigés, tels que douleur, anxiété, hypothermie, état volémique, hypoxie, la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle aiguë repose sur l'utilisation d'agents antihypertenseurs vasodilatateurs injectables dans le but de réduire la vasoconstriction systémique.

En 2002, des recommandations de l'Afssaps précisait que selon les circonstances et les objectifs thérapeutiques, il sera utilisé des produits de courte durée d'action (nitroprussiate, trinitrine) ou ceux de plus longue durée d'action (nicardipine, urapidil)⁷. L'esmolol ou le labétalol injectable sont utilisés lorsqu'une tachycardie est observée.

Aux Pays-Bas, des recommandations préconisent⁸ :

- dans le cadre d'une chirurgie pour pontage aorto-coronaire, l'utilisation de la nicardipine de préférence au nitroprussiate de sodium ou à la trinitrine du fait d'un effet plus favorable dans le maintien du volume d'éjection ventriculaire et de la perfusion myocardique. La nicardipine et l'urapidil préservent la fonction myocardique de façon similaire,
- dans le cadre d'une chirurgie intracrânienne, la nicardipine et le labétalol ont une efficacité équivalente sur l'abaissement de la pression artérielle sans augmentation de la pression intracrânienne. Le nitroprussiate et l'urapidil sont moins adaptés à ce type de chirurgie car ils augmentent la pression intracrânienne.

La clévidipine représente une alternative thérapeutique de première intention pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

⁷ Afssaps. Poussées hypertensives de l'adulte : élévation tensionnelle sans souffrance viscérale immédiate et urgences hypertensives. Mai 2002.

⁸ Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, de Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis - 2010 revision. Neth J Med 2011 ; 69 : 248-55.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'hypertension artérielle aiguë péri-opératoire est une complication fréquente, particulièrement dans le cadre de la chirurgie cardiovasculaire, intracrânienne et carcinologique. L'hypertension artérielle péri-opératoire est associée à une morbi-mortalité post opératoire importante et est considérée comme une urgence thérapeutique.

► Cette spécialité est un traitement curatif de l'hypertension artérielle péri-opératoire lorsqu'une réduction rapide de la pression artérielle est indiquée.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de la mortalité ou de la morbidité, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins,...), il n'est pas attendu pour la spécialité CLEVIPREX d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLEVIPREX est important dans la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Deux études randomisées, ouvertes (avec évaluation indépendante) ont comparé la clévidipine au nitroprussiate de sodium en péri-opératoire ou à la nicardipine en post opératoire et ne mettent pas en évidence de différence sur les critères principaux constitués par l'incidence de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral, de la dysfonction rénale. La seule différence observée, en faveur de la clévidipine, a été une incidence plus importante des décès quelle qu'en soit la cause dans le groupe nitroprussiate que dans le groupe clévidipine (4,7% versus 1,7%, $p=0,04$). Cependant, l'utilisation de nitroprussiate n'a pas été retrouvée comme facteur indépendant associé à une augmentation de la mortalité en analyse multivariée. Pour le maintien de la pression artérielle dans un intervalle prédéfini (qui n'était qu'un critère secondaire), la clévidipine a été plus efficace que le nitroprussiate et il n'a pas été mis en évidence de différence versus la nicardipine.

En conséquence, CLEVIPREX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux deux comparateurs cliniquement pertinents, nitroprussiate de sodium ou nicardipine, pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

010.3 Population cible

La population cible de CLEVIPREX est représentée par la population nécessitant une réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

Des hypothèses concernant la fréquence d'utilisation d'antihypertenseurs injectables dans les différents types de chirurgie ont été établies à partir des données de la littérature^{9, 10, 11, 12} et d'une étude qualitative sur la base de 20 entretiens avec des anesthésistes français pratiquant en hôpital universitaire et non universitaire, impliqués dans tous types de chirurgie, réalisée par le laboratoire The Medicines Company entre août et septembre 2012, en prenant l'hypothèse prudente de 1 à 2,5% pour les chirurgies de type "autres" (pourcentage estimé dans la littérature : 4 à 10%).

Les principaux types de chirurgies au cours desquels un antihypertenseur injectable est utilisé, mentionnés par les anesthésistes français, sont la chirurgie vasculaire (chirurgie carotidienne, endartériectomie), la chirurgie de l'aorte abdominale (et les autres types de chirurgie vasculaire incluant la chirurgie des artères des membres inférieurs), la chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronaire, chirurgie de l'aorte thoracique, chirurgie valvulaire y compris les remplacements valvulaires), la neurochirurgie (tous les types de chirurgie intracrânienne, y compris la chirurgie d'anévrisme) et la chirurgie générale (spécifiquement, la chirurgie du phéochromocytome).

Le nombre d'interventions annuelles pratiquées en France par type de chirurgie a été extrait de la base de données du PMSI (données 2011). Le pourcentage estimé d'utilisation d'antihypertenseurs injectables a été appliqué sur ces nombres d'intervention (Tableau 11).

Tableau 11 : Estimation de la population cible de CLEVIPREX

Type de chirurgie	Intervention	Hypothèse basse	Hypothèse haute	Nombre d'interventions en France - 2011	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Chirurgie vasculaire (hors prise en charge radiologie vasculaire)	Chirurgie carotidienne (Thrombo-endartériectomies)	80%	100%	17 294	13 835	17 294
	Chirurgie aortique abdominale (clampage de l'aorte / remplacement de l'aorte)	80%	100%	7 994	6 395	7 994
	Autres chirurgies vasculaires (chirurgie carotidienne hors "Thrombo-endartériectomie")	30%	50%	2 239	672	1 120
	Création d'un accès vasculaire artérioveineux	80%	100%	14 132	11 306	14 132

⁹ Goldberg ME, Weaver FA. Strategies for managing perioperative hypertension. Crit Care Clin 2007;23 Suppl 1:7-21

¹⁰ Wax DB, Porter SB, Lin HM, Hossain S, Reich DL. Association of preanesthesia hypertension with adverse outcomes. J Cardiothorac Vasc Anesth 2010;24:927-30.

¹¹ Fontes ML, Varon J. Perioperative hypertensive crisis: newer concepts. Int Anesthesiol Clin 2012 Spring;50:40-58.

¹² Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag 2008 ; 4 : 615-27.

Type de chirurgie	Intervention	Hypothèse basse	Hypothèse haute	Nombre d'interventions en France - 2011	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Chirurgie cardiaque	Pontages coronariens	80%	100%	18 821	15 057	18 821
	Chirurgie de l'aorte thoracique (remplacement de tout ou partie de l'aorte)	80%	100%	2 364	1 891	2 364
	Autres chirurgies cardiaques (Remplacement valves / reconstruction anneau aortique)	15%	30%	18 649	2 797	5 595
Neurochirurgie	Neurochirurgie intracrânienne (dont anévrysme)	20%	40%	14 896	2 979	5 958
Chirurgie générale	Phéocromocytome (tumeur rare)	100%	100%	600	600	600
Autres chirurgies avec patients hypertendus		1,0%	2,5%	5 517 000	55 170	137 925
TOTAL du nombre d'interventions nécessitant un antihypertenseur injectable en contexte péri-opératoire					110 702	211 803

Estimation/conclusion

Sur la base de ces données, la population cible de CLEVIPREX est estimée entre 111 000 et 212 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « *réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire* » et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.