



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon avec pipette doseuse de 60 ml (CIP : 3400933000912)

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

B/1 ampoule de 2 ml (CIP : 3400930573310)

LASILIX 40 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 3400935281388)

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 3400932153565)

LASILIX RETARD 60 mg, gélule

B/30 (CIP : 3400932492374)

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 3400933845384)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	furosémide
Code ATC (2014)	C03CA01 (Diurétiques de l'anse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« <u>LASILIX 10 mg/ml, solution buvable et LASILIX RETARD 60 mg, gélule</u> : • Oedèmes d'origine cardiaque ou rénale. • Oedèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium. • Hypertension artérielle. <u>LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule</u> : • Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de : ○ encéphalopathie hypertensive, ○ décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.

- Urgences cardiologiques : œdème aigu du poumon, asystolie.
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique.
- Radiologie du bas appareil urinaire et test de lavage « wash out » au Lasilix.
- Peut être utilisé en réanimation pédiatrique.

LASILIX 40 mg, comprimé sécable et LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé :

- Oedèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Oedèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique, en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable :

- Insuffisance rénale chronique avant le stade de l'hémodialyse (clairance de la créatinine ≥ 5 ml/min) : hypertension artérielle ou rétention hydrosodée.
- Insuffisance rénale chronique au stade de l'hémodialyse avec diurèse résiduelle faible : maintien d'une diurèse normale, confort diététique accru (boissons).
- Syndrome néphrotique avec rétention hydrosodée de 3 à 4 kg.
- Encéphalopathie hypertensive. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	Lasilix 40 mg, comprimé sécable : 16 octobre 1987 Lasilix 10 mg/ml, solution buvable : 20 octobre 1987 Lasilix 20 mg/2 ml, solution injectable : 23 juillet 1965 validée le 6 mai 1988 Lasilix FAIBLE 20 mg, comprimé : 5 avril 1977 Lasilix RETARD 60 mg, gélule : 31 juillet 1981 Lasilix SPECIAL 500 mg, comprimé sécable : 13 septembre 1977 validée le 28 octobre 1987 Rectificatifs le 16 avril et le 29 juin 2012 (cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	C : Système cardiovasculaire C03 : Diurétiques C03C : Diurétiques de l'anse C03CA : Sulfamides non associés C03CA01 : Furosémide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/07/2010 du (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 10/03/2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités LASILIX était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« LASILIX 10 mg/ml, solution buvable et LASILIX RETARD 60 mg, gélule :

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertenseur artérielle.

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule :

- Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de :
 - o encéphalopathie hypertensive,
 - o décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.
- Urgences cardiologiques : œdème aigu du poumon, asystolie.
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique.
- Radiologie du bas appareil urinaire et test de lavage « wash out » au Lasilix.
- Peut être utilisé en réanimation pédiatrique.

LASILIX 40 mg, comprimé sécable et LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé :

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique, en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable :

- Insuffisance rénale chronique avant le stade de l'hémodialyse (clairance de la créatinine $\geq$ 5 ml/min) : hypertension artérielle ou rétention hydrosodée.
- Insuffisance rénale chronique au stade de l'hémodialyse avec diurèse résiduelle faible : maintien d'une diurèse normale, confort diététique accru (boissons).
- Syndrome néphrotique avec rétention hydrosodée de 3 à 4 kg.
- Encéphalopathie hypertensive.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données des derniers PSUR couvrant la période entre le 04/01/2009 et le 03/01/2012.

Au cours de cette période, une surveillance particulière a été réalisée pour les cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques (syndrome de DRESS).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP (rectificatifs en date du 16 avril et le 29 juin 2012) ont été réalisées et concernent notamment les rubriques :

- « 4.8. Effets indésirables » notamment ajout des réactions cutanées graves (pemphigoïde bulleuse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- « 4.6 Grossesse et allaitement », notamment ajout d'une surveillance étroite de la croissance fœtale, en cas d'utilisation (bien que celle-ci soit déconseillée),
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », notamment : ajout d'une surveillance recommandée de la diurèse,
- « 4.3. Contre-indications » notamment : reformulation d'une contre-indication en cas d'hépatite, d'hémodialyse ou d'insuffisance rénale sévère

Ces données n'ont pas conduit l'ANSM ou l'EMA à modifier le rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), LASILIX 20 et 40 mg ont fait l'objet de 2 583 297 prescriptions. Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans les maladies hypertensives (32% des prescriptions) et dans les autres formes de cardiopathies (20% des prescriptions).

Le faible nombre de prescriptions de LASILIX solution buvable et injectable ne permet pas l'analyse qualitative des données

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), LASILIX 60 mg et 500 mg ne sont pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle¹, essentielle ou compliquée, les états œdémateux^{2,3}, l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 10 mars 2010, la place de LASILIX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Mancia G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

² Samain E et al. Insuffisances cardiaques aiguës. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008. Conférences d'actualisation, 203 : 220.

³ HAS – Guide du parcours de soins, insuffisance cardiaque. Juin 2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 mars 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections concernées par ces spécialités sont graves et peuvent engager le pronostic vital par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LASILIX reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

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