



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

ADANCOR 10 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 335 483 3 9)

ADANCOR 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 335 485 6 8)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	nicorandil
Code ATC	C01DX16 (vasodilatateur en cardiologie)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale : 12/08/1992 (procédure nationale) Rectificatifs du 23 mai 2012. Cf. paragraphe 04.2	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	C C01 C01D C01DX C01DX16	Système cardiovasculaire Médicaments en cardiologie Vasodilatateurs en cardiologie Autres vasodilatateurs en cardiologie nicorandil

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/03/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR d' ADANCOR restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux. »

Dans le cadre de l'harmonisation du RCP au niveau européen en cours (article 30 de la Directive 2001/83/CE modifiée), des modifications du libellé en traitement de seconde intention sont prévues :

« *Traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques).* »

03.2 Posologie

« Voie orale

Pendant 2 à 7 jours, une posologie initiale de 5 mg, deux fois par jour, avant de passer à la posologie usuelle de 10 mg, deux fois par jour et, si nécessaire, à 20 mg deux fois par jour.

Enfants : le nicorandil n'est pas recommandé chez l'enfant compte-tenu de l'absence de données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Sujets âgés, insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux : il n'existe pas de posologie spécifique pour ces populations à risque (voir rubrique 5.2). Mais comme pour tout médicament, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible possible. »

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 des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 mars 2010 au 28 février 2013). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 2 621 950 patients-années et 679 cas ont été notifiés dont 385 graves. L'analyse des données de ce rapport n'a pas montré de changement dans le profil de tolérance du nicorandil.

Les événements suivants continuent d'être étroitement surveillés :

- Ulcérations et tous les événements associés,
- Fistules : notamment les fistules entérocutanées avec ulcérations gastro-intestinales et cutanées ainsi qu'abcès. Une attention particulière est apportée sur le délai d'apparition des réactions ainsi que le cas échéant les traumatismes antérieurs,
- Perte de poids liée également à ces ulcérations,
- Hémorragies gastro-intestinales.

Le document de référence concernant la tolérance (Reference Safety Information = RSI) du nicorandil a également été mis à jour en date du 3 août 2012 (version 5) pour inclure les informations suivantes :

- Rubrique mise en garde et précautions d'emploi
 - o Des ulcérations gastro-intestinales, de la peau et des muqueuses ont été rapportées. En cas d'apparition d'ulcérations, le nicorandil doit être arrêté.
- Rubrique Effets Indésirables :
 - Mise à jour de la classification par organe ou appareil :
 - ajout de "Ulcérations de la peau et des muqueuses (principalement ulcérations péri-anales, génitales et péristomiales)"
 - ajout de "Conjonctivites, ulcères conjonctivaux et cornéens " dans la catégorie «Affections oculaires».

A l'issue de ce PSUR, un Plan de Gestion du Risque (PGR) ou *Risk Management Plan (RMP)* pour le nicorandil a été proposé et déposé à l'ANSM en juillet 2015 (évaluation toujours en cours à ce jour). Outre toutes les manifestations de type ulcération, fistule ou perforation, ce document propose d'attirer l'attention des professionnels de santé sur les conjonctivites ainsi que les ulcères conjonctivaux et cornéens.

Il comporte également :

- Le protocole d'une étude *Post-Authorisation Safety Study (PASS)*, dont l'objectif vise à quantifier les taux d'ulcération chez les patients traités par nicorandil ainsi que les complications associées.
- Une formalisation du mode de recueil des informations afférentes aux effets étroitement surveillés « *Close Monitoring Event* » de type ulcération.

► Enquête nationale de pharmacovigilance

En octobre 2011, suite à un cas d'ulcération génitale grave, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place afin de faire le point sur les risques d'ulcération sous nicorandil. Les conclusions de cette enquête ont conduit :

- à une demande de réévaluation du rapport bénéfice / risque prenant en compte la posologie journalière et le positionnement du nicorandil dans le traitement prophylactique de la crise d'angor,
- la révision du RCP concernant ces ulcérations, leurs complications et mises en garde,

- la nécessité d'une diffusion large de l'information aux professionnels de santé.

Au niveau national, le RCP France d'Adancor a été revu et a été validé le 23 mai 2012. En plus de précisions concernant les différents types d'ulcérations, cette version du RCP intégrait les modifications suivantes :

4.2. Posologie et mode d'administration :

Sujets âgés, insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux : Il n'existe pas de posologie spécifique pour ces populations à risque (voir rubrique 5.2). Mais comme pour tout médicament, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible possible

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Associations à prendre en compte : + Médicament abaissant la pression artérielle (notamment les autres vasodilatateurs et les antidépresseurs tricycliques, en particulier s'ils sont associés à l'alcool) Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Comme pour tous les vasodilatateurs, les effets du nicorandil sur la diminution de la pression artérielle peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables, ajout de :

- Affections hépato-biliaires : Très rare : affections hépatiques telles que hépatite, cholestase, ou jaunisse.
- Affections oculaires : Des cas exceptionnels d'ulcérations de la cornée ont été rapportés.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : angioœdème.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : Peu fréquent : myalgie.

En conclusion, les données analysées dans le dernier PSUR ont conclu à un rapport bénéfice risque restant positif. Suite à la procédure d'analyse de ces données (*Work Sharing Procedure*), un système de gestion des risques va être mis en place pour le nicorandil à l'échelle européenne, comprenant notamment un projet de communication directe aux professionnels de santé mettant en exergue le risque d'ulcération et une étude PASS, afin de comprendre les facteurs responsables du développement de ces ulcérations.

Par ailleurs la Commission Européenne a mené une procédure d'arbitrage européenne au titre de l'article 30, afin d'harmoniser les RCP des différentes spécialités au sein de l'Europe. A la fin de la procédure, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque du nicorandil reste positif et a proposé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2015), ADANCOR a fait l'objet de 163 561 prescriptions (55 188 prescriptions de ADANCOR 20 mg comprimé et 108 374 prescriptions d'ADANCOR 10 mg comprimé sécable).

ADANCOR est majoritairement prescrit dans les cardiopathies ischémiques (chroniques), sans précision (19% des prescriptions), les cardiopathies artérioscléreuses (16% des prescriptions) et les infarctus du myocarde (10% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'angor^{1,2} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place d'ADANCOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'angor stable est une affection fréquente et grave pouvant engendrer une dégradation marquée de la qualité de vie et engager le pronostic vital du patient, en raison du risque d'évolution vers des formes et complications plus graves (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, insuffisance cardiaque).

► Les spécialités de la gamme ADANCOR entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive des crises d'angor

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention prescrits en cas de mauvais contrôle des symptômes de l'angor par les bêtabloquants et/ou par les inhibiteurs calciques ou en cas d'intolérance à ces médicaments.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses : bêtabloquant (acébutolol, aténolol ...), inhibiteur calcique (amlodipine, diltiazem ...), autres spécialités à base de dérivé nitré par voie orale d'action immédiate (RISORDAN) ou d'action prolongée (MONICOR LP), dérivé nitré administré en dispositif transdermique (CORDIPATCH, DIAFUSOR, ...), autre médicament vasodilatateur (molsidomine, nicorandil), notamment.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ADANCOR reste important dans l'indication 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 l'indication 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.

¹ ESC Guidelines 2006. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006;27:2902-3.

² ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.