



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

IKOREL 10 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 335 481 0 0)

IKOREL 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 335 482 7 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	nicorandil
Code ATC	C01DX16 (autres vasodilatateurs utilisés 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 : 12/08/1992 (procédure nationale puis en procédure de reconnaissance mutuelle depuis le 25/06/2015) Rectificatifs en date du 30 mai 2012 cf. 04.2. Trois demandes de variation ont été déposées les 08/07/2015 et le 05/06/2015.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	C C01 C01D C01DX C01DX16	Système cardiovasculaire Médicaments utilisés en cardiologie Vasodilatateurs utilisés en cardiologie Autres vasodilatateurs utilisés 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.

Dans son dernier avis de renouvellement en date du 17 novembre 2010, la Commission a considéré que le SMR d'IKOREL 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 (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) couvrant la période du 1er mars 2010 au 28 février 2013).

Les données présentées dans ce rapport périodique de tolérance confirment les risques identifiés importants suivants : ulcérations gastro-intestinales, cutanées, oculaires (cornée et conjonctive) et des muqueuses ainsi que les événements associés incluant les perforations, fistules, abcès et hémorragies gastro-intestinales. Les hypotensions font partie également des risques identifiés.

Les perforations gastro-intestinales ont été décrites dans un contexte d'association de nicorandil avec des corticoïdes. En cas de survenue, nicorandil doit être immédiatement arrêté. Le patient guérit habituellement rapidement après l'arrêt de nicorandil.

L'association de nicorandil et de l'acétylsalicylate de lysine présente également un risque potentiel important de survenue d'hémorragie des ulcérations gastro-intestinales.

Une enquête de pharmacovigilance relative aux ulcérations gastro-intestinales a été mise en place en janvier 2011. Cette enquête a été présentée en Commission Nationale de Pharmacovigilance le 24 janvier 2012. Trois mesures ont été proposées :

- 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.

La réévaluation et l'analyse de ces données sont actuellement en cours auprès de l'ANSM.

► Le plan de gestion des risques :

IKOREL a fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risques en date du 10 décembre 2013.

Les risques importants identifiés sont les ulcérations gastro intestinales, cutanées, génitales, des muqueuses, de la conjonctive et de la cornée ainsi que les événements associés incluant les perforations, les fistules, les abcès et les hémorragies gastro intestinales, l'hyperkaliémie, l'hypotension.

Les mesures de minimisation mises en place pour le risque d'ulcération sont les suivantes :

1. Mise en ligne d'une lettre aux prescripteurs sur le site de l'ANSM le 20 mars 2012,
2. Mise à jour du RCP et de la notice patient le 30 mai 2012,
3. Mise en place d'un questionnaire spécifique depuis le 4 mai 2015 envoyé aux professionnels de santé en cas de survenue d'une ulcération afin de documenter au mieux ces effets indésirables,
4. Mise en place d'une *Post Authorization Safety Study* (PASS) afin de quantifier le risque d'ulcérations et de complications. Le protocole de l'étude a été déposé le 5 juin 2015 aux Autorités de Santé pour avis. Les résultats sont attendus début 2016.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées ; elles concernent notamment les paragraphes :

- « Contre-indications » avec l'ajout des contre-indications suivantes :
 - o Hypovolémie,
 - o Œdème aigu du poumon,
 - o Utilisation de stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (tels que le riociguat) en raison du risque de baisse importante de la pression artérielle.
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi avec l'ajout :
 - o d'une alerte aux professionnels de santé sur l'importance du diagnostic rapide des ulcérations induites par le nicorandil et de l'arrêt rapide du nicorandil en cas d'ulcérations,
 - o d'une mise en garde sur le risque de survenue d'ulcérations oculaires,
 - o d'une mise en garde chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV,
 - o d'une mise en garde chez les patients présentant un déficit en G6PD.
- Effets indésirables avec l'ajout des effets indésirables suivants :
 - o hyperkaliémie (très rare).
 - o ulcère de la conjonctive (très rare)
 - o conjonctivite (très rare)
 - o diplopie (fréquence indéterminée)
 - o hémorragies gastro-intestinales (secondaires à une ulcération gastro-intestinale) (fréquence indéterminée)

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015, IKOREL a fait l'objet de 189 879 prescriptions (71 052 prescriptions d'IKOREL 20 mg, comprimé et 118 827 d'IKOREL 10 mg, comprimé sécable).

IKOREL est majoritairement prescrit dans les cardiopathies (40% des prescriptions) et les angines de poitrine (16% 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 17 novembre 2010, la place d'IKOREL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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.

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 17 novembre 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 IKOREL 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 IKOREL 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.