

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nifédipine

MAPAKNA LP 20 mg,

comprimé à libération prolongée

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

- Menace d'accouchement prématuré
- Femme enceinte adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP) chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines douloureuses régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ;
- ayant un raccourcissement significatif du col clinique ou échographique ;
- entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée ;
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal. »

Place dans la stratégie thérapeutique

La nifédipine est actuellement recommandée comme tocolytique de première ligne par plusieurs sociétés savantes dont l'IOG en 2015¹, l'ACOG² et le CNGOF 2016⁷, le NICE³ en 2017 et l'OMS en 2022⁴. Malgré l'absence d'étude clinique réalisée avec la spécialité MAPAKNA LP (nifédipine) et les données disponibles de faible niveau de preuve étayant l'utilisation de la nifédipine dans la MAP, MAPAKNA LP (nifédipine) est un traitement de 1^{ère} intention.

Les recommandations et les données cliniques disponibles ne permettent pas de hiérarchiser l'utilisation de la nifédipine et de l'atosiban dans la MAP, toutefois en pratique l'administration par voie orale de la nifédipine représente un avantage par rapport à l'atosiban dans le contexte d'utilisation chez la femme enceinte menacée d'accouchement prématuré.

Le choix entre ces 2 molécules doit tenir compte de leur profil de tolérance différent et de leurs indications non superposables.

Il est à noter que le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une

¹ IOG Guidelines N°22 – Tocolytic treatment in Pregnancy, 2015

² ACOG - Management of Preterm Labor, 2016

³ NICE Guidelines NG 25 – Preterm labour and birth, 2017

⁴ OMS

	surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de la nifédipine avec le ritonavir. ⁵
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'absence d'étude clinique réalisée avec la spécialité MAPAKNA LP (nifédipine) dans la menace d'accouchement prématuré ; – des données cliniques disponibles sur la nifédipine dans la MAP reposant sur une revue de la littérature, avec notamment 3 études comparatives identifiées de faible niveau de preuve car non exemptes de limites et de biais, qui ne permettent pas d'apprécier une éventuelle différence de la quantité d'effet de la nifédipine par rapport à l'atosiban ; – de l'usage bien établi et recommandé de la nifédipine dans la menace d'accouchement prématuré et de son recul d'utilisation hors AMM dans cette indication ; – du profil de tolérance connu de la nifédipine ; – du besoin médical de disposer d'alternative à l'atosiban administré en intraveineuse, l'administration par voie orale de la nifédipine représentant un avantage dans ce contexte d'utilisation chez la femme enceinte menacée d'accouchement prématuré ; la Commission considère que MAPAKNA LP 20 mg (nifédipine), comprimé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle incluant l'atosiban.
Population cible	La population cible est estimée à 50 000 patientes.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	

⁵ Rauser MS, McGrane IR. A CYP3A4 Drug-Drug Interaction Between Nirmatrelvir/Ritonavir and Nifedipine Leading to Edema, Oliguria, and Acute Kidney Injury: A Case Report. Ann Pharmacother. 2023;57(8):991-992.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etudes cliniques nifédipine versus atosiban	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Les données des études cliniques	13
3.3.2 Les données du RCP	13
3.3.3 Les données du PGR	14
3.3.4 Les données du PSUR	14
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	nifédipine (C08CA05) MAPAKNA LP 20 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC PVDC aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 550 924 1 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES MAJORELLE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « MAPAKNA LP est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : – présentant des contractions utérines douloureuses régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ; – ayant un raccourcissement significatif du col clinique ou échographique ; – entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée ; – présentant un rythme cardiaque fœtal normal. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 16/02/2023 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).
Posologie dans l'indication évaluée	Traitement d'attaque : 1 comprimé de MAPAKNA LP (nifédipine) per os (avalé) à répéter après 30 minutes (soit 2 comprimés sur 1 heure). Traitement d'entretien : Le traitement peut être poursuivi en cas de persistance des contractions utérines, en respectant une dose maximum de 20 mg de MAPAKNA LP (nifédipine) toutes les 8 heures (soit 6 comprimés en tout pour le traitement d'entretien). En pratique, le premier comprimé est donné 3 heures après le deuxième comprimé de la tocolyse d'attaque. Le traitement par la nifédipine ne doit pas être poursuivi au-delà de 48h (après la fin du traitement d'attaque). Population pédiatrique L'innocuité et l'efficacité de la nifédipine chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les comprimés ne doivent pas être croqués, ni percés ou mâchés et ne doivent pas être administrés par voie sublinguale car il existe un risque de pic plasmatique à l'origine d'effets cardiovasculaires graves. Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires.
Mécanisme d'action	La nifédipine inhibe sélectivement, et à très faibles concentrations, l'entrée des ions calcium au niveau des canaux voltage-dépendants de type L. Cette action s'exerce essentiellement sur le muscle lisse vasculaire.
Information au niveau international	Il n'existe pas d'AMM dans l'indication gynécologique en dehors de la France.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 25 octobre 2023. • Date d'adoption. 8 novembre 2023. – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Selon le CNGOF⁶, une naissance est considérée comme prématurée avant 37 semaines aménorrhée. On distingue trois niveaux de prématurité :

- la prématurité moyenne, qui correspond à une naissance entre la 32e et la 36e semaine d'aménorrhée (SA) révolue ;
- la grande prématurité, pour les naissances qui interviennent entre la 28e et la 32e SA ;
- la très grande prématurité, pour les naissances avant 28 semaines.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) se caractérise par des contractions utérines associées à des modifications cervicales entre 22 et 36 SA+6 jours⁶. La MAP est quantitativement la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse. Les étiologies du travail prématuré « spontané » sont nombreuses et souvent associées entre elles (infection ovulaire, anomalies placentaires, grossesses multiples, incompetence cervico-isthmique...).⁷ Environ 70 % des naissances prématurées sont spontanées, dues à des contractions précoces dont la cause est rarement identifiée, ou encore à la rupture prématurée des membranes fœtales (ces ruptures étant parfois d'origine infectieuse).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La naissance prématurée d'un enfant interrompt son développement *in utero* : ce qui a un impact sur le développement de tous ses organes. La mortalité et la morbidité néonatales sont étroitement liées à l'âge gestationnel à la naissance.⁷

Les complications les plus graves d'un accouchement prématuré concernent principalement :

- le cerveau, l'établissement de l'ensemble des connexions nerveuses ont principalement lieu au troisième trimestre ;
- les poumons, qui ne produisent pas encore (ou pas suffisamment) de surfactant ;
- le tube digestif avec un risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante ;
- ou encore l'œil, le foie et les reins.

⁶ Recommandations du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) : La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes, 2002

⁷ L.Sentilhes et al., Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes), Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 45(10)

Le rapport EPIPHAGE-2 confirme l'importance de chaque semaine supplémentaire passée *in utero* pour le bon développement ultérieur d'un enfant. Le taux estimé de survie sans séquelles majeures à l'âge de 2 ans était de 80,5 % pour les enfants nés en 2011, contre 74,5 % pour les enfants nés en 1997.⁸

Épidémiologie

Le pourcentage de naissances prématurées parmi les naissances vivantes est de 6,9 % en France soit environ **50 000 enfants** par an en France.⁹

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge est de retarder la naissance et diminuer ainsi la mortalité et la morbidité néonatales. La tocolyse est un traitement s'inscrivant dans la prise en charge des entrées en travail prématuré. La tocolyse a donc pour objectif idéal d'arrêter la mise en travail prématurée et de permettre la prolongation de la grossesse jusqu'à terme. En pratique les études ont montré que le traitement tocolytique permettait de retarder l'accouchement de 48h en moyenne.

D'après les recommandations du CNGOF, l'atosiban et la nifédipine peuvent être utilisés à visée tocolytique pour les grossesses monofoétales ou multiples⁷, mais il n'est pas recommandé de les associer. La nifédipine a l'avantage d'une administration per os par rapport à l'atosiban administré par voie intraveineuse. **Aucun tocolytique n'est associé à une diminution de la mortalité néonatale par rapport au placebo**⁷. Les contre-indications absolues à toute tocolyse sont : la chorioamniotite, une suspicion d'hématome rétro-placentaire, l'anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF) ou des anomalies justifiant une naissance immédiate. Selon ces recommandations, la tolérance maternelle de l'atosiban et de la nifédipine est supérieure à celle des bêtamimétiques à visée tocolytique, ces derniers n'étant plus recommandés (cf. avis de la Commission du 13/06/2018 pour SALBUMOL (salbutamol)¹⁰). Les effets indésirables cardiovasculaire sont modérément augmentés avec la nifédipine en comparaison à l'atosiban mais les taux d'interruption de traitement sont similaires.⁷

PROGESTERONE RETARD PHARLON (caproate d'hydroxyprogestérone) 500 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule¹¹ est indiqué dans la menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermobilité utérine et a obtenu un SMR modéré dans cette indication¹². Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a initié la réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant de l'hydroxyprogestérone suite à la parution de deux études, l'une identifiant un potentiel surrisque de développement de cancers dans la descendance de femmes exposées pendant leur grossesse par rapport à celles qui n'ont pas été exposées, et l'autre suggérant que ce médicament n'est pas plus efficace qu'un placebo dans la prévention des accouchements prématurés¹³.

⁸ EPIPHAGE-2, Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels, Inserm, 2011

⁹ Rapport Euro-Peristat (2015 à 2019) : la santé périnatale en France par rapport aux autres pays européens. Disponible sur : <https://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/rapport-euro-peristat-la-sante-perinatale-en-france-par-rapport-aux-autres-pays-europeens-1761>

¹⁰ HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 13/06/2018 du SALBUMOL - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/salbutamol_pic_ri_avis1_ct15445.pdf

¹¹ La commercialisation a été arrêtée en France en avril 2023.

¹² HAS- Avis de la Commission de la Transparence du 22 juillet 2015 - PROGESTERONE RETARD : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13416_PROGESTERONE_RETARD_PHARLON_PIC_RI_Avis1_CT13416.pdf

¹³ ANSM. Retour d'information sur le PRAC de mai 2023 (10 – 12 mai).

Les corticoïdes et le sulfate de magnésium sont utilisés pour prévenir le risque de complications de la prématurité.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les médicaments suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Antagoniste des récepteurs à l'ocytocine				
TRACTOCILE (atosiban) 6,75 mg/0,9 ml solution injectable 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion Ferring Pharmaceuticals A/S	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : - présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes, - ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement $\geq 50\%$, - ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses, - présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	Inscription : 10/05/2000	Important	ASMR III
ATOSIBAN SUN (atosiban (sous forme d'acétate)) 6,75 mg/0,9 ml solution injectable 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : - présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes, - ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement $\geq 50\%$, - ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses, - présentant un rythme cardiaque fœtal normal	Inscription : 16/10/2013	Important	ASMR V
ATOSIBAN ALTAN (atosiban (sous forme d'acétate)) 6,75 mg/0,9 mL, solution injectable 37,5 mg/5 mL, solution à diluer pour perfusion Altan Pharma LTD	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : - présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ; - ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement $\geq 50\%$; - ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses ; - présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	Inscription : 20/01/2016	Important	ASMR V
ATOSIBAN STRAGEN (atosiban (sous forme d'acétate)) 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion Stragen France SAS	Retarder une naissance prématurée imminente chez des femmes adultes enceintes dans les cas suivants : - contractions utérines régulières durant au moins 30 secondes à une fréquence supérieure ou égale à 4 fois par intervalle de 30 minutes, - dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 pour les nullipares) et effacement $\geq 50\%$, - âge gestationnel de 24 à 33 semaines complètes, - fréquence cardiaque fœtale normale - un rythme cardiaque fœtal normal	Inscription : 05/07/2017	Important	ASMR V
ATOSIBAN EVER PHARMA (atosiban (sous forme d'acétate))	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :	Inscription : 25/10/2017	Important	ASMR V

75 mg/10 mL, solution à diluer pour perfusion Ever Valinject GMBH	– présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ; – ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement ≥ 50 % ; – ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines complètes incluses ; – présentant un rythme cardiaque fœtal normal.			
ATOSIBAN EVER PHARMA (atosiban (sous forme d'acétate)) 6,75 mg/0,9 mL, solution injectable Ever Valinject GMBH	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : – présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ; – ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement ≥ 50 % ; – ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines complètes incluses ; – présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	Inscription : 05/04/2017	Important	ASMR V
ATOSIBAN ACCORD PHARMA (atosiban (sous forme d'acétate)) 37,5 mg/5 mL, solution injectable Accord Healthcare France SAS	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : – présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes, – ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement ≥ 50 %, – ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses, – présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	Inscription : 25/01/2017	Important	ASMR V
ATOSIBAN ACCORD PHARMA (atosiban (sous forme d'acétate)) 6,75 mg/0,9 mL, solution injectable Accord Healthcare France SAS	Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes : – présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes, – ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement ≥ 50 %, – ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses, – présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	Inscription : 17/04/2019	Important	ASMR V

➔ Médicaments utilisés hors AMM :

La nifédipine administrée par voie orale est recommandée et utilisée hors AMM dans cette indication depuis de nombreuses années.^{7,14}

➔ Médicaments non retenus :

Les médicaments suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :
 Les bêta-2 mimétiques d'action courte comme le SALBUMOL (salbutamol) car bien que disposant d'une AMM dans le « traitement à court terme du travail prématuré sans complication (entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique). Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières. », il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est plus commercialisé depuis juin 2020.¹⁵

¹⁴ La spécialité ADALATE 20 mg L.P (nifédipine), comprimé à libération prolongée n'est plus commercialisée en France.

¹⁵ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du SALBUTAMOL du 13 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/salbutamol_pic_ri_avis1_ct15445.pdf

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles uniquement à base d'atosiban administré par voie intraveineuse ou par d'autres protocoles d'inhibiteurs calciques per os moins bien évalués. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicament efficace et bien toléré, par voie orale, pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'AMM de MAPAKNA LP (nifédipine) repose sur un usage médical bien établi. Il n'a pas été fourni d'étude clinique avec MAPAKNA LP (nifédipine). Le laboratoire a fourni 7 études issues d'une revue de la littérature, avec notamment trois études cliniques réalisées versus atosiban chez des patientes présentant une menace d'accouchement prématurée ainsi qu'une méta-analyse :

- **L'étude Al-Omari et al.**¹⁶, interventionnelle, comparative, contrôlée, randomisée, ouverte, monocentrique, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atosiban et de la nifédipine pour prévenir ou retarder le travail prématuré chez 71 femmes enceintes (de 24 à 35 semaines de grossesse).
- **l'étude R. Salim et al.**¹⁷, comparative, randomisée, monocentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité tocolytique et la tolérance de la nifédipine à celles de l'atosiban chez 149 femmes enceintes (de 24 à 33 semaines de grossesses) avec une menace d'accouchement prématuré.
- **l'étude APOSTEL III**, phase III, comparative, randomisée, multicentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la nifédipine et de l'atosiban, chez 510 femmes menacées d'accouchement prématuré.
- la méta analyse, **Coomarasamy et al.**,¹⁸ compare indirectement l'utilisation de la nifédipine à l'atosiban chez des femmes enceintes avec une menace d'accouchement prématuré.

L'étude **Kashanian et al.**, n'est pas décrite car la posologie d'atosiban utilisée est différente de celle recommandée (300 µg/min pendant 12 h ou jusqu'à 6 heures après l'arrêt des contractions). Par conséquent les 2 méta-analyses de Haas et Flenady qui n'ont inclus que 2 essais dont celui de Kashanian ne sont également pas présentées dans cet avis.

¹⁶ WR.Al-Omari, et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 ;128(1-2):129-134.

¹⁷ R.Salim et al.. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012 ;120(6):1323-1331.

¹⁸ Coomarasamy A et al.,. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG. 2003;110(12):1045-1049.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes cliniques nifédipine versus atosiban

3.2.1.1 *Al-Omari et al., 2006*

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude interventionnelle comparative, contrôlée, randomisée, en ouvert, monocentrique (hôpital universitaire de Bagdad, Irak) dont l'objectif était de comparer, l'efficacité et l'innocuité de l'atosiban et de la nifédipine pour prévenir ou retarder le travail prématuré chez 71 femmes enceintes, de 24 à 35 semaines de grossesse.

Population de l'étude et traitements reçus

Les femmes ont été randomisées pour recevoir de l'**atosiban** (n=31) en bolus (6,7 mg en IV) en 1 min suivi d'une perfusion IV de 18 mg/h pendant 3h puis 6 mg/h pendant 24 à 48h ou de la **nifédipine** (n = 32) 10 mg par voie orale jusqu'à ce que la quiescence utérine soit atteinte (0 à 4 contractions/h). La dose maximale était de 40 mg la première heure puis une dose d'entretien de 10 mg toutes les 4 à 6h¹⁹.

Toutes les femmes de l'étude qui étaient à moins de 35 semaines de gestation ont reçu des corticoïdes. Dans chaque groupe, en cas de non réponse au traitement, un autre tocolytique, le salbutamol, était administré.

Les patientes incluses avaient un travail prématuré, tel que défini par Moutquin et al.²⁰ (contractions utérines régulières ≥ 4 par 20 minutes, chacune durant 30 secondes), toutes étaient des grossesses uniques avec des membranes intactes. Huit patientes ont été retirées de l'étude dans les 30 minutes à la suite d'un travail trop avancé, rupture des membranes, glycémie anormale, hémorragie *antepartum*.

Critères de jugement et résultats

Le critère d'évaluation principal, double était le pourcentage de femmes qui n'a pas accouché et qui n'a pas eu besoin d'un autre médicament pour obtenir une tocolyse ou pour éviter les effets secondaires au bout de 48h et de 7 jours après le début du traitement.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'efficacité tocolytique à 48h (avec 77,4% (24/31) des patientes du groupe atosiban qui n'avaient pas encore accouché vs 81,3% (26/31) pour le groupe nifédipine) et 7 jours (respectivement, 74,2% versus 70,96%).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

¹⁹ La dose d'entretien de l'AMM est : une dose maximum de 20 mg de MAPAKNA LP toutes les 8 heures (soit 6 comprimés en tout pour le traitement d'entretien).

²⁰ Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG. 2003;110 Suppl 20:30-33.

3.2.1.2 *Salim et al., 2012*

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, ouverte, monocentrique (centre médical, Afula, Israël), dont l'objectif était de comparer l'efficacité tocolytique et la tolérance de la nifédipine à celles de l'atosiban à 48h chez 149 femmes enceintes entre 24 SA et 33 SA avec une menace d'accouchement prématuré. L'étude a débuté en janvier 2008 jusqu'en décembre 2011.

Traitements reçus et population de l'étude

Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir l'atosiban (n = 70) administré en une seule dose intraveineuse de charge, 6,75 mg, suivie d'une perfusion IV de 300 microgrammes/min pendant les 3 premières heures, puis de 100 microgrammes/min pendant 45 heures supplémentaires ou la nifédipine (n=75),¹⁹

Les principales caractéristiques des patientes étaient comparables entre les 2 groupes.

Critères de jugement et résultats

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était la proportion de femmes qui n'a pas accouché et n'a pas eu besoin d'un autre agent tocolytique dans les 48 heures. Le taux de femmes qui n'a pas accouché et n'a pas eu besoin d'un autre agent tocolytique à 48 heures était significativement plus élevé chez les femmes sous atosiban par rapport à la nifédipine, dans le groupe atosiban, 68,6 % (48/70) contre 52,0 % (39/75) dans le groupe nifédipine. IC 95%[(p=0,03)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.2.1.3 *Etude APOSTEL III*

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, APOSTEL III (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labor), comparative, contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique (9 centres hollandais et belges), dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la nifédipine versus atosiban, chez 505 femmes menacées d'accouchement prématuré.

L'étude a débuté le 06/07/2011 (1er patient inclus) et le dernier patient inclus a eu lieu en juillet 2014.

Traitements reçus et population de l'étude

Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe nifédipine (n =249) : 20 mg de nifédipine (deux gélules de 10 mg) par voie orale pendant la première heure, suivie de 20 mg de nifédipine à libération lente toutes les 6 h pendant les 47h suivantes²¹.
- Groupe atosiban (n = 256) : les femmes ont reçu une injection bolus de 6,75 mg par voie intraveineuse en 1 min, suivie de 18 mg/h pendant 3 h, suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/h pendant 45 h.

²¹ Posologie hors AMM

Les corticostéroïdes prénataux et du sulfate de magnésium ont été administrés pour la neuroprotection du fœtus chez les femmes à moins de 32 semaines de gestation conformément aux directives de la Société néerlandaise d'obstétrique et de gynécologie (NVOG).

Les patientes incluses venaient des Pays Bas et de Belgique, et présentaient une menace d'accouchement prématuré (âge gestationnel de 25 à 34 semaines). Les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les 2 groupes.

Critères de jugement et résultat

Le critère d'évaluation principal a été un score composite comprenant la mortalité périnatale à l'hôpital et des morbidités périnatales graves telles que :

- dysplasie broncho-pulmonaire,
- septicémie prouvée par culture,
- hémorragie intraventriculaire > grade 2,
- leucomalacie périventriculaire > grade 1,
- entérocolite nécrosante > stade 1 de Bell.

Tous les bébés présentant un ou plusieurs de ces résultats avant leur sortie de l'hôpital ont été considérés comme répondant à un événement du critère principal. La proportion d'échecs observée était de 14% dans le groupe nifédipine versus 15% dans le groupe atosiban (RR, 0.91, IC95%, 0.61-1.37).

Un taux de mortalité périnatale plus élevé non significatif a été constaté dans le groupe nifédipine (5% (16/297) versus 2% (7/294) dans le groupe atosiban.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. On note que, à 48h, 66% des patientes du groupe atosiban n'avaient pas encore accouché vs 68% dans le groupe nifédipine.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les trois études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.1.4 Comparaison indirecte (étude Coomarasamy et al.)

Cette revue de la littérature a sélectionné des essais contrôlés, randomisés et des revues systématiques, publiés entre 1966 et 2002, afin de réaliser une comparaison indirecte de l'efficacité de la nifédipine par rapport à l'atosiban pour la tocolyse dans la menace d'accouchement prématuré¹⁸. A cette date, aucune étude n'avait comparé la nifédipine à l'atosiban. Les recherches systématiques dans la littérature ont identifié deux revues systématiques, l'une avec 9 études (679 femmes) comparant la nifédipine aux bêtamimétiques, et l'autre avec 6 études dont 4 (852 femmes) comparant l'atosiban aux bêtamimétiques.

Les critères d'efficacité évalués ont été la réduction du syndrome de détresse respiratoire néonatal et le retard de l'accouchement de 48 heures. Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 traitements pour les 2 critères. Les tests d'hétérogénéité sur les comparaisons directes groupées n'étaient pas significatifs. On dispose de très peu d'informations sur les caractéristiques des études et des femmes, notamment la distribution en nombre, âge, âge de la grossesse dans les essais, la définition des événements cliniques, les posologies d'administration, une description plus précise des sources de biais par étude. On ne peut écarter un biais dans l'estimation fournie. L'hypothèse de transitivity n'a pu être formellement explorée bien qu'il soit précisé que les tests d'hétérogénéité pour

chaque analyse groupée n'étaient pas significatifs au seuil de 5% et la cohérence ne peut être explorée du fait de l'absence de boucle fermée du réseau.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte dont les résultats ne sont pas présentés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données des études cliniques

Les effets indésirables liés aux inhibiteurs calciques sont dû à leur mécanisme d'action, l'inhibition des canaux calciques voltages-dépendants provoquant un effet myorelaxant, avec des hypotensions, des céphalées, des bouffées vasomotrices, malaises, tachycardie et des palpitations.

➔ Tolérance maternelle

L'essai APOSTEL III, ne montre pas de différence entre atosiban et nifédipine en termes d'effets indésirables maternels, avec comme effets indésirables : hypotension, anomalies biologiques hépatiques, diabète gestationnel.

Dans l'étude Kashanian et al., il a été rapporté des effets indésirables pour 7 patients (17,5%) dans le groupe atosiban versus 16 patientes (40%) dans le groupe nifédipine. Les principaux EI ont été pour 22,5% des patientes des vertiges, 27,5% des hypotensions dans le groupe atosiban et pour 7,5 % des patientes des maux de tête, 7,5% de palpitations et de tachycardie pour le groupe nifédipine.

Dans l'étude Al-Omari et al., les effets indésirables cardiovasculaires maternels étaient plus élevés avec la nifédipine par rapport à l'atosiban : hypotension (43,8 % versus 3,2 %), tachycardie (18,8 % versus 3,2 %), palpitations (40,6 % versus 6,5 %), ainsi que des troubles gastro-intestinaux (34,4 % versus 3,2 %), des céphalées (46,9 versus 9,7 %), des bouffées vasomotrices (50 % versus 6,5 %).

Dans l'étude Salim et al. la nifédipine était associée à davantage d'effets indésirables (22,7 % versus 7,1 %), les femmes présentant un effet indésirable cardiovasculaire (hypotension, tachycardie ou palpitations) était plus nombreuses dans le groupe nifédipine (17,3 %) vs le groupe atosiban (4,3 %).

➔ Tolérance fœtale

Peu d'étude ont évalué l'impact sur le fœtus, avec des études de faible effectif. Dans l'étude Spiesser,²² 2015, la fréquence cardiaque a augmenté après la dose de charge avec une augmentation supérieure à 10 bpm pour 18,7 % (40/214) des fœtus.

3.3.2 Les données du RCP

« Les risques d'œdème aigu du poumon, d'hypotension et/ou de décompensation d'une insuffisance cardiaque devront faire l'objet d'une attention particulière.

- Effets fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$: céphalées, tachycardie et palpitations, bouffées de chaleur, dyspnées

²² Spiesser-Robelet L et al. Adverse effects and hemodynamic effects of nifedipine as a tocolytic. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2015;44(7):614-620

- Peu fréquents $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$: angioœdème, vertiges, douleurs thoraciques, œdèmes périphériques, hypotension sévère, œdèmes pulmonaires

Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (voir rubrique 4.8 du RCP), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques. »

3.3.3 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de MAPAKNA LP (nifédipine) version du 17/10/2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hypotensions sévères (< 100 mmHg) Infarctus du myocarde Angor instable Œdème aigu pulmonaire Dyspnée sévère Hypersensibilité
Risques importants potentiels	Complications fœtales ou néonatales (e.g., Tachycardie fœtale)
Informations manquantes	Utilisation au-delà de 48h Insuffisants hépatiques Insuffisants rénaux

3.3.4 Les données du PSUR

Sans objet.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

MAPAKNA LP (nifédipine) est le seul tocolytique qui s'administre par voie orale. Le traitement par la nifédipine ne doit pas être poursuivi au-delà de 48h (après la fin du traitement d'attaque).

La nifédipine présente l'intérêt d'une administration par voie orale par rapport à l'atosiban administré par voie intraveineuse en trois étapes successives (bolus initial suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose pendant 3 heures puis d'une perfusion à dose plus faible pendant 45 heures au maximum).

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de MAPAKNA LP (nifédipine) dans l'indication du retard de l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes repose sur une revue de la littérature parmi laquelle seules 3 études ont été retenues, ces études ont comparé la nifédipine à l'atosiban.

Les études AL-Omari et al. et R.Salim et al., randomisées, en ouvert, monocentriques ont comparé l'efficacité de la nifédipine à l'atosiban chez 220 patientes (entre 24 et 35 semaines de grossesse) avec un risque d'accouchement prématuré. Les résultats de ces études sont difficilement interprétables compte tenu des biais méthodologiques importants (études monocentriques, en ouvert, faibles effectifs de patientes, avec des posologies utilisées parfois hors AMM).

L'étude AL-Omari et al. n'a pas montré de différence statistiquement significative entre la nifédipine et l'atosiban sur la proportion de femmes qui n'a pas accouché et qui n'a pas eu besoin d'un autre médicament pour obtenir une tocolyse ou pour éviter les effets secondaires au bout de 48 heures et de 7 jours après le début du traitement. Il n'y a pas eu de démonstration de supériorité de l'efficacité par rapport à l'atosiban dans l'étude Salim et al sur la proportion de femmes qui n'a pas accouché et n'a pas eu besoin d'un autre agent tocolytique dans les 48 heures. Aucun tocolytique ne semble associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité néonatale par rapport au placebo.⁶

L'étude APOSTEL III, comparative, contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique, avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la nifédipine versus l'atosiban, chez 505 femmes menacées d'accouchement prématuré. Le critère de jugement principal composite évaluant la mortalité périnatale a montré qu'à 48 heures de tocolyse, la nifédipine et l'atosiban entraînent des taux similaires d'issues périnatales défavorables chez les bébés nés de femmes menacées de naissance prématurée.

Les résultats de la comparaison indirecte, méthodologiquement critiquable et de faible niveau de preuve, ne sont pas exploitables.

Tolérance

Les effets indésirables des inhibiteurs calciques sont liés à leur mécanisme d'action, à savoir l'inhibition des canaux calciques voltages-dépendants provoquant un effet myorelaxant. Les EI rapportés avec la nifédipine sont du type hypotensions, céphalées, bouffées vasomotrices, malaises, tachycardies et palpitations.

Au total, les données disponibles, reposant sur des études de faible niveau de preuve, ne permettent pas d'apprécier une éventuelle différence d'efficacité de la nifédipine par rapport à l'atosiban. Par ailleurs, l'utilisation de la nifédipine est bien établie et recommandée en pratique clinique et bénéficie d'un recul important dans le cadre d'un usage hors AMM (cf. paragraphe 5.1). Sur le plan de la tolérance, le profil de la nifédipine apparaît différent de celui de l'atosiban, caractérisé par de nombreux effets cardiovasculaires. L'absence de données d'efficacité et de tolérance entre 22 et 24 SA ne permet pas de conclure sur l'utilisation de la nifédipine dans cette indication.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats avant 24 SA, l'impact supplémentaire de MAPAKNA LP (nifédipine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

On ne dispose d'aucune donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de MAPAKNA LP (nifédipine).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La nifédipine est actuellement recommandée comme tocolytique de première ligne par plusieurs sociétés savantes dont l'IOG en 2015²³, l'ACOG²⁴ et le CNGOF 2016⁷, le NICE²⁵ en 2017 et l'OMS en 2022²⁶. Malgré l'absence d'étude clinique réalisée avec la spécialité MAPAKNA LP (nifédipine) et les données disponibles de faible niveau de preuve étayant l'utilisation de la nifédipine dans la MAP, MAPAKNA LP (nifédipine) est un traitement de 1ère intention.

Les recommandations et les données cliniques disponibles ne permettent pas de hiérarchiser l'utilisation de la nifédipine et de l'atosiban dans la MAP, toutefois en pratique l'administration par voie orale de la nifédipine représente un avantage par rapport à l'atosiban dans le contexte d'utilisation chez la femme enceinte menacée d'accouchement prématuré.

Le choix entre ces 2 molécules doit tenir compte de leur profil de tolérance différent et de leurs indications non superposables.

Il est à noter que le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de la nifédipine avec le ritonavir.²⁷

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités dans le tableau des CCP, à savoir les spécialités à base d'atosiban (paragraphe 2.2). Toutefois, l'atosiban ne s'adresse qu'aux femmes ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses, alors que MAPAKNA LP (nifédipine) s'adresse aux femmes entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'accouchement prématuré, en raison de sa fréquence, représente un problème de santé publique. Il reste la première cause de mortalité néonatale et de morbidité liée aux séquelles. Un traitement tocolytique permettant de retarder l'accouchement de 48 heures au moins, permet la mise sous glucocorticoïdes (maturation fœtale) et l'organisation du transfert de la patiente et l'enfant in utero vers une unité de soin intensif.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.

²³ IOG Guidelines N°22 – Tocolytic treatment in Pregnancy, 2015

²⁴ ACOG - Management of Preterm Labor, 2016

²⁵ NICE Guidelines NG 25 – Preterm labour and birth, 2017

²⁶ OMS (WHO) Recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes (2022). Geneva : World Health Organization, Human Reproduction Programme

²⁷ Rauser MS, McGrane IR. A CYP3A4 Drug-Drug Interaction Between Nirmatrelvir/Ritonavir and Nifedipine Leading to Edema, Oliguria, and Acute Kidney Injury: A Case Report. Ann Pharmacother. 2023 ;57(8) :991-992.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. (Cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, de sa prévalence et incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par l'atosiban ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec une absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie materno-fœtale ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, bien que l'administration par voie orale de MAPAKNA LP (nifédipine) représente un avantage par rapport à l'administration en intraveineuse de l'atosiban ;

MAPAKNA LP (nifédipine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MAPAKNA LP 20 mg (nifédipine), comprimé à libération prolongée est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de MAPAKNA LP 20 mg (nifédipine), comprimé à libération prolongée sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence d'étude clinique réalisée avec la spécialité MAPAKNA LP (nifédipine) dans la menace d'accouchement prématuré ;
- des données cliniques disponibles sur la nifédipine dans la MAP reposant sur une revue de la littérature, avec notamment 3 études comparatives identifiées de faible niveau de preuve car non exemptes de limites et de biais, qui ne permettent pas d'apprécier une éventuelle différence de la quantité d'effet de la nifédipine par rapport à l'atosiban ;
- de l'usage bien établi et recommandé de la nifédipine dans la menace d'accouchement prématuré et de son recul d'utilisation hors AMM dans cette indication ;
- du profil de tolérance connu de la nifédipine ;
- du besoin médical de disposer d'alternative à l'atosiban administré en intraveineuse, l'administration par voie orale de la nifédipine représentant un avantage dans ce contexte d'utilisation chez la femme enceinte menacée d'accouchement prématuré ;

la Commission considère que MAPAKNA LP 20 mg (nifédipine), comprimé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle incluant l'atosiban.

5.5 Population cible

La population cible de MAPAKNA LP (nifédipine) correspond aux patientes souffrant de menace d'accouchement prématuré (contractions utérines douloureuses régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes, ayant un raccourcissement significatif du col clinique ou échographique, entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée, avec un rythme cardiaque fœtal normal).

En 2022, il y a eu 723 000 naissances en France. Le pourcentage de naissances prématurées parmi les naissances vivantes est de 6,9 % soit 50 000 naissances en 2022 (INSERM 2023).

La population cible est estimée à 50 000 patientes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.