



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 mars 2008

PRINIVIL 5 mg, comprimé sécable
Boîte de 28, code CIP : 329 987-3
Boîte de 84, code CIP : 371 562-7

PRINIVIL 20 mg, comprimé sécable
Boîte de 28, code CIP : 329 989-6
Boîte de 84, code CIP : 371 763-2

Laboratoires BMS

Lisinopril
ATC : C09AA03

Liste I

Date de l'AMM : 6 octobre 1987

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication :
« Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lisinopril

1.2. Indication

- « Traitement de l'hypertension artérielle.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dès les 24 premières heures.
- **Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante »**

1.3. Posologie

PRINIVIL doit être administré par voie orale en une prise par jour. Comme tout traitement administré en 1 prise quotidienne, il doit être pris à heure régulière. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de PRINIVIL. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle

PRINIVIL peut être utilisé seul ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs.

Initiation du traitement : Dans l'hypertension artérielle, la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour. En cas de stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (en particulier en cas d'hypertension réno-vasculaire, de déplétion sodée et/ou hydrique, de décompensation cardiaque ou d'hypotension sévère), une chute tensionnelle excessive peut survenir à l'occasion de la première prise. Chez ces patients, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 2,5 à 5 mg/jour, sous surveillance médicale attentive. En cas d'insuffisance rénale, la posologie initiale doit être réduite (cf. RCP).

Traitement d'entretien

La posologie d'entretien habituelle est de 20 mg/jour, en une prise. En général, si l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint en 2 à 4 semaines à une posologie donnée, celle-ci pourra être augmentée. La posologie maximale utilisée lors des études cliniques contrôlées au long cours a été de 80 mg/j.

Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir lors de l'initiation du traitement par PRINIVIL, en particulier chez les patients déjà traités par diurétiques. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, car ces patients peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée. Si possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'initiation du traitement par PRINIVIL. Si le diurétique ne peut pas être interrompu, la dose initiale de PRINIVIL sera de 5 mg/j, sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. La posologie sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement diurétique pourra être repris (cf. RCP)

Insuffisance cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, PRINIVIL doit être utilisé en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un digitalique ou un bêta-bloquant. PRINIVIL peut être initié à la dose de 2,5 mg 1 fois par jour, sous surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial sur la pression artérielle.

La posologie de PRINIVIL doit ensuite être augmentée :

- Par paliers de 10 mg maximum
- A intervalles de 2 semaines minimum
- Jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 35 mg 1 fois par jour.

L'adaptation posologique doit être basée sur la réponse clinique individuelle du patient.

Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, hypovolémie ou traitement diurétique à fortes doses), ces situations devront si possible être corrigées avant de débiter le traitement par PRINIVIL. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sera effectuée (cf. RCP).

Infarctus du myocarde en phase aiguë

Les traitements standards recommandés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (thrombolytiques, aspirine, bêta-bloquants) doivent être administrés selon les recommandations qui leur sont propres. La trinitrine administrée par voie intraveineuse ou transdermique peut être utilisée en association avec PRINIVIL.

Initiation du traitement (au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus)

Le traitement par PRINIVIL peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue des symptômes. Il ne doit pas être initié en cas de pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg. La posologie est de 5 mg pour la 1ère dose, suivie de 5 mg à la 24ème heure, 10 mg à la 48ème heure, puis 10 mg /jour, en une prise par voie orale. En cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120 mmHg en début de traitement ou au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être réduite à 2,5 mg/jour par voie orale (cf. RCP).

En cas d'insuffisance rénale (CICr<80 ml/min), la posologie initiale de PRINIVIL sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf. RCP).

Traitement d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg en une prise par jour. En cas d'hypotension (pression artérielle systolique \leq 100 mmHg), une posologie d'entretien de 5 mg/j, éventuellement réduite temporairement à 2,5 mg/jour, si nécessaire, peut être administrée. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure), le traitement par lisinopril doit être arrêté.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines, et le patient doit être ré-évalué à l'issue de cette période. En cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque, le traitement par PRINIVIL doit être poursuivi (cf. RCP).

Complications rénales du diabète

Chez le patient hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante, la posologie est de 10 mg en une prise par jour, éventuellement augmentée à 20 mg/jour, si nécessaire, afin d'atteindre une pression artérielle diastolique en position assise inférieure à 90 mmHg.

En cas d'insuffisance rénale (CICr<80 ml/m), la posologie initiale de PRINIVIL doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf. RCP).

Populations particulières : enfants, sujets âgés, transplantés rénaux (cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007 :

C : système cardiovasculaire
C09 : médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C09AA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés
C09AA03 : lisinopril

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Benazapril : BRIEM 5 et 10 mg, CIBACENE 5 et 10 mg.
Captopril : LOPRIL, CAPTOLANE et génériques
Lisinopril : ZESTRIL 5 et 20 mg et ses génériques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments indiqués dans la prise en charge des patients hypertendus diabétiques avec atteinte rénale :
Irbesartan : APROVEL
Losartan : COZAAR

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'indication « Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante » a été obtenue en 2006 dans le cadre d'une procédure d'harmonisation européenne des résumés des caractéristiques du produit sur la base de l'étude Argardh 1996¹.

L'objectif de cette étude randomisée, en double aveugle, a été de comparer l'effet sur l'albuminurie et la pression artérielle du lisinopril 10 à 20 mg (1/jour) à la nifédipine retard 20 mg à 40 mg (2/jour) pendant 12 mois chez 335 hypertendus diabétiques de type II avec une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie.

Les patients inclus, étaient hypertendus (pression artérielle diastolique comprise entre 90 et 110 mmHg) diabétiques de type II depuis plus de 3 mois avec une microalbuminurie comprise entre 20 et 300 µg/min.

Après 12 mois de traitement, une réduction significative de l'albuminurie a été observée dans le groupe lisinopril (-26,5 µg/min) par rapport au groupe nifédipine (-5µg/min) : différence de 20 µg/min (IC 95% [-32 ; -9], p=0,0006).

Par ailleurs, une diminution de la pression artérielle (PAD/PAS) a été observée dans les deux groupes : -13 ± 1 / 10 ± 1 mm Hg dans le groupe lisinopril versus -11 ± 1 / 10 ± 1 mm Hg dans le groupe nifédipine (NS).

Au cours des 12 mois de traitement, 71,4 % des patients sous lisinopril et 73,1% des patients sous nifédipine ont présenté des événements indésirables. Les événements les plus fréquemment observés ont été : la toux (26% des patients sous lisinopril, n=43 versus 11% sous nifédipine, n=17) et les oedèmes (3% des patients sous lisinopril, n=5 versus 26% sous nifédipine, n=43).

Les résultats de cette étude ont montré qu'après 12 mois de traitement, le lisinopril avait un effet significatif sur la microalbuminurie en plus de son effet antihypertenseur par rapport à la nifédipine.

1 Argardh et al. « Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine » Journal of human hypertension.1996 ;10 :185-92.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette extension d'indication peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Ces spécialités sont un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

PRINIVIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante par rapport aux autres traitements disponibles dans cette indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez un sujet diabétique de type 2, le contrôle strict de la pression artérielle (PAD inférieure à 80 mmHg) et de l'hémoglobine glyquée permet de ralentir la survenue des complications liées au diabète, d'éviter la survenue d'événements cardiovasculaires et de diminuer la mortalité. Il est souvent nécessaire d'associer plusieurs antihypertenseurs pour obtenir une normalisation de la pression artérielle. L'analyse des sous-groupes des diabétiques dans différents essais de prévention a montré que les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques et les IEC permettent de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire des hypertendus diabétiques de type 2.

Les résultats de l'étude Argardh montrent que le traitement par le lisinopril réduit la microalbuminurie et la pression artérielle des hypertendus diabétiques de type 2.

4.4. Population cible

La population cible de PRINIVIL dans cette extension d'indication est constituée par les patients hypertendus diabétiques de type II présentant une néphropathie débutante.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

Selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)² le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3.8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5.7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait d'environ 2 472 000 patients³.

Parmi ces patients diabétiques⁴, 91 % seraient des diabétiques de type 2 soit 2 249 000 patients et 59% seraient hypertendus (PA>130/80 mmHg) soit 1 326 910 patients.

² Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

³ Population INSEE au 1er janvier 2007

⁴ ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006

D'après les résultats de l'enquête MICROALB⁵, parmi ces patients :

- 48% présenteraient une microalbuminurie soit environ 637 000 patients
- 10,7% présenteraient une protéinurie soit environ 142 000 patients.

Sur ces bases, la population cible de PRINIVIL, représentée par le nombre de diabétiques de type 2 associée à une HTA avec des signes d'atteinte rénale (microalbuminurie, protéinurie), serait de l'ordre de 142 000 à 779 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la transparence regrette le délai entre la validation de l'extension d'indication par l'AMM (2006) et le dépôt des nouvelles données auprès de la HAS (octobre 2007).

Conditionnement : ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

La Commission précise que le conditionnement trimestriel est approprié pour les situations cliniques relevant de traitements prolongés et chez des patients stabilisés.

Taux de remboursement : 65%

5 Sabouret et al. « Enquête MICROALB », archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 99, juillet-août 2006.