



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

23 janvier 2008

**ZANIDIP 10mg, comprimé pelliculé sécable**

**-B/28 : code CIP 347 638.7**

**-B/30 : code CIP 372 259.6**

**-B/90 : code CIP 372 260.4**

**ZANIDIP 20mg, comprimé pelliculé**

**-B/28 : code CIP 359 968.7**

**-B/30 : code CIP 372 286.3**

**-B/90 : code CIP 372 288.6**

Lercanidipine chlorhydrate

**Laboratoires BOUCHARA RECORDATI**

Liste I

Dates des AMM (par procédure nationale) :

- Dosage à 10 mg : 21 juillet 1998

- Dosage à 20 mg : 26 septembre 2002

Rectificatif d'AMM du 8 janvier 2007 (chap. effets indésirables)

Motif de la demande : réévaluation du niveau d'ASMR

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Lercanidipine chlorhydrate

### 1.2. Indications

« Hypertension artérielle essentielle ».

### 1.3. Posologie

Ce médicament est réservé à l'adulte.

Le traitement peut-être débuté à la dose de 5 mg chez certains patients, et cette dose peut être suffisante.

La posologie usuelle est de 10 mg par voie orale une fois par jour.

La dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à 20 mg selon la réponse individuelle du patient.

En cas de contrôle tensionnel insuffisant, un autre antihypertenseur pourra être associé.

Chez les sujets âgés, les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2006)

C : Système cardio-vasculaire  
C08 : Inhibiteurs calciques  
C08C : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants  
C08CA : Dérivés de la dihydropyridine  
C08CA13 : Lercanidipine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : les inhibiteurs calciques du groupe des dérivés de la dihydropyridine (les associations avec d'autres antihypertenseurs étant exclues)

amlodipine	: AMLOR 5 mg et AMLOR 10 mg, gélule
félodipine	: FLODIL LP 5 mg, comprimé
isradipine	: ICAZ LP 2,5 et ICAZ LP 5 mg, gélule
lacidipine	: CALDINE 2 mg et CALDINE 4 mg, comprimé
lercanidipine	: LERCAN 10 et LERCAN 20 mg, comprimé
manidipine	: IPERTEN 10 et IPERTEN 20 mg, comprimé
nicardipine	: LOXEN 20 mg, comprimé et LOXEN LP 50 mg, gélule
nifédipine	: ADALATE LP 20, comprimé CHRONADALATE LP 30 mg, comprimé
nitrendipine	: BAYPRESS 10 mg et BAYPRESS 20mg, comprimé NIDREL 10 mg et NIDREL 20 mg, comprimé

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire appuie sa demande de réévaluation de l'ASMR sur la base des résultats des deux études cliniques prises en compte par la Commission d'A.M.M.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les résultats de nouvelles données non commentées dans cet avis du fait de leur méthodologie : une étude « mécanistique »<sup>1</sup> (avec un critère principal d'efficacité non clinique) et trois études de nature « observationnelle »<sup>2 3 4</sup>.

#### 3.1. Efficacité

Pour rappel :

- L'objectif de l'étude COHORT<sup>5</sup> était de comparer en double aveugle le profil de tolérance de la lercanidipine à celui de deux autres inhibiteurs calciques, l'amlodipine et la lacidipine chez des patients hypertendus.

Huit cent vingt huit (828) patients âgés de 60 ans et plus ont été randomisés pour être traités pour une hypertension artérielle légère à modérée par lercanidipine 10 mg/j ou amlodipine 5 mg/j ou lacidipine 2 mg/j. La durée de traitement a été en moyenne de 12 mois. Le pourcentage de patients ayant eu un oedème des membres inférieurs a été de 19% sous amlodipine (n=200), de 9,3% sous lercanidipine (n=420) et de 4,3% sous lacidipine (n=208), p<0,0001.

Le pourcentage des arrêts de traitement pour cause d'oedèmes périphériques a été de 1,4% sous lacidipine, de 2,1% sous lercanidipine et de 8,5% sous amlodipine (critère secondaire). Note. La réduction de la pression artérielle n'a été différente entre les patients de ces trois groupes.

- Une étude norvégienne<sup>6</sup> randomisée en double aveugle a comparé la survenue des oedèmes périphériques des membres inférieurs (critère principal de jugement) chez 92 femmes hypertendues et ménopausées traitées par lercanidipine 10 mg/j ou par amlodipine 5 mg/j. Après 4 semaines, les posologies ont été augmentées à 20 mg/j de lercanidipine et à 10 mg/j d'amlodipine. Les oedèmes des membres inférieurs ont été appréciés par la méthode du déplacement de l'eau en utilisant une botte volumétrique à l'inclusion dans l'étude et après 8 semaines de traitement.

Les résultats présentés ont concerné 77 patientes sur les 92 randomisées ; lors de l'analyse *per protocole*, l'augmentation du volume des jambes a été plus faible sous lercanidipine (+ 5,3 ml par rapport à l'inclusion) que sous amlodipine (+60,4 ml par rapport à l'inclusion), p<0,001.

Note. La réduction de la pression artérielle n'a pas été différente entre les patients de ces deux groupes

<sup>1</sup> Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, Menegato A, Balbarini A, Mariani M. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. J Hypertens. 2003 21(10):1969-73.

<sup>2</sup> Poncelet P, Ribstein J, Goullard L, Bassous M, Grès CS, Clerson P. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension. the AGATE study. Ann Cardiol Angeiol 2004 53(3):123-30.

<sup>3</sup> Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. The ELYPSE Study. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. Blood Press 2002;11(2):95-100.

<sup>4</sup> Allaert FA, Scart-Gres C, Bassous M et al. Efficacité, tolérance et observance de ZANIDIP (lercanidipine) dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en pratique quotidienne de médecine générale. Angéiologie 2003;55(3) :1-8.

<sup>5</sup> Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. The COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002;15(11):932-40.

<sup>6</sup> Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens. 2003 21(5):1003-10.

### 3.2. Effets indésirables

Suite à l'examen des résultats de ces deux études par la commission d'AMM, le RCP de ZANIDIP a été modifié au Chapitre 4.8 – Effets indésirables (Ampliation d'AMM ZANIDIP® 10 – 20 mg du 8 janvier 2007).

« Les effets indésirables se manifestent plutôt au début du traitement ou lors des augmentations de doses. Ils sont pour la plupart bénins et disparaissent dès l'arrêt de celui-ci : maux de tête, rougeurs du visage accompagnées ou non de bouffées de chaleur, palpitations, oedèmes des membres inférieurs. Dans l'étude récente COHORT, le taux observé d'oedèmes des membres inférieurs (suivi de 6 à 24 mois) est de 9.3 % sous lercanidipine, de 19.0 % sous amlodipine ( $p < 0,0001$ ) et de 4.3 % sous lacidipine pour un abaissement tensionnel non significativement différent dans les trois groupes. Dans l'étude récente de Lund-Johansen, le taux observé d'oedèmes des membres inférieurs était significativement plus faible ( $p = 0,02$ ) dans le groupe lercanidipine (9.1 %) que dans le groupe amlodipine (28.6%). La baisse de la pression artérielle n'était pas significativement différente dans les 2 groupes  $-21.9/9.5$  mmHg sous lercanidipine vs  $-23.3/13.1$  mmHg sous amlodipine ».

Des étourdissements ont été également rapportés.

-plus rarement : fatigue, troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques et diarrhée ; polyurie, éruptions cutanées, somnolence et myalgies.

-une hypotension peut apparaître dans de rares cas

-bien qu'elle n'ait pas été observée durant les essais cliniques, une hyperplasie gingivale a été signalée dans de rares cas après l'utilisation d'autres dihydropyridines

-ainsi que les autres substances vasoactives, la lercanidipine peut entraîner des douleurs angineuses en début de traitement dont elles imposent l'arrêt.

### 3.3. Conclusion

La demande du laboratoire de réévaluer l'ASMR de ZANIDIP par rapport à AMLOR repose sur les résultats de deux études cliniques randomisées ayant comparé la survenue des effets indésirables pour des posologies de 10-20 mg/j de lercanidipine à celle de 5-10 mg/j d'amlodipine chez des patients ayant une hypertension artérielle. Dans ces deux études, la lercanidipine a provoqué moins d'oedèmes périphériques que l'amlodipine après 2 mois de traitement dans une étude (92 patientes) et après en moyenne 12 mois et jusqu'à 2 ans dans la seconde étude (828 patients).

La réduction de la pression artérielle n'a pas été différente entre les groupes de patients. Cependant, la Commission souligne que, contrairement à la lercanidipine, l'amlodipine (AMLOR) a démontré un effet positif sur la prévention des complications liées à l'hypertension artérielle. Le niveau de preuve documentant l'efficacité antihypertensive de l'amlodipine<sup>7</sup> (AMLOR) est plus élevé que celui de la lercanidipine (ZANIDIP/LERCAN).

---

<sup>7</sup> Dahlöf B., Sever P., Poulter N et col. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOTT-BPLA) : a multicentre randomized controlled trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol. 366 September 10, 2005.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **4.1. Service médical rendu**

L'hypertension artérielle est une maladie dont les complications peuvent engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de la lercanidipine est important.

Les spécialités ZANIDIP sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles en terme de morbi-mortalité et de tolérance, la Commission de la Transparence considère que ZANIDIP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, certains antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de débiter un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

La lercanidipine (ZANIDIP) est un inhibiteur calcique qui n'a pas démontré d'effet sur la prévention des complications de l'HTA.