



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

LOXEN LP 50 mg, gélules à libération prolongée

B/60 (CIP : 34009 329 551 0 7)

B/180 (CIP : 34009 371 964 8 2)

LOXEN 20 mg, comprimés sécables

B/30 (CIP : 34009 327 817 3 7)

B/90 (CIP : 34009 327 820 4 8)

B/270 (CIP : 34009 372 256 7 0)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	nicardipine (chlorhydrate de)
Code ATC (2013)	C08CA04 (inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : LOXEN L P 50 mg, gélule à libération prolongée : 22/04/1987 LOXEN 20 mg, comprimé sécable : 20/02/1985
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	C : système cardiovasculaire C08 : inhibiteurs calciques C08C : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires C08CA : dérivés de la dihydropyridine C08CA04 : nicardipine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/07/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de LOXEN était important dans son indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle »

03.2 Posologie

« LOXEN 20 mg :

Un comprimé (20 mg) trois fois par jour à prendre avant les repas (matin, midi et soir).

En fonction des chiffres tensionnels, la posologie quotidienne peut être portée à 90 mg (4 comprimés 1/2) par jour également en trois prises. »

Voie orale.

« LOXEN LP 50 mg est composé de microgranules à libération prolongée immédiate (12,5 mg de chlorhydrate de nicardipine) et de microgranules à libération prolongée lente (37,5 mg). Cette forme permet de maintenir une efficacité antihypertensive sur 12 heures, autorisant l'administration biquotidienne. La posologie est donc d'une gélule matin et soir avant les repas.

LOXEN LP 50 mg peut être prescrit :

- en monothérapie;
- substitué à un autre antihypertenseur;
- associé aux autres antihypertenseurs, dans ce cas, prendre en compte une majoration de l'action sur la pression artérielle de chacun des médicaments associés. »

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 1er juin 2010 au 31 mai 2013). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 4 765 814 patients-jours en Europe. Au total, 1 262 notifications d'effets indésirables ont été rapportées dont 667 graves.

Durant cette période de nouveaux signaux ont été évalués dans des SER (Signal Evaluation Reports) :

- 3 signaux avec évaluation et modification de l'information réglementaire :
 - o Thrombopénie et affections hématologiques : 18 cas cumulatifs dont 14 graves. Cet effet indésirable a été ajouté au RCP en novembre 2012 et il est désormais recommandé de suivre les affections hématologiques associées à l'utilisation de nicardipine.
 - o Œdème aigu du poumon (72 cas en cumulatif), observé dans le contexte d'utilisation hors-AMM de la nicardipine durant la grossesse en tant que tocolytique. L'analyse SER et la revue de la littérature^{1, 2, 3, 4, 5, 6} ont conclu à un « Important Potential Risk » avec la nicardipine par voie intraveineuse ou orale. Par conséquent, une mesure de précaution a été ajoutée dans les sections 4.4, 4.6 et 4.8 du RCP de la gamme LOXEN pour alerter les prescripteurs.
 - o Syndrome extrapyramidal (54 cas en cumulatif) : effet connu des inhibiteurs calciques a été ajouté au RCP.
- 4 signaux avec évaluation et sans modification de l'information réglementaire : bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, arrêt cardiaque, hépatite.

Des signaux identifiés comme importants ont été et font l'objet d'un suivi particulier dans le PSUR :

Risques importants « identifiés »	- Troubles de la fonction hépatique - Hypotension
Risques importants « potentiels »	- Aggravation de l'insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Infarctus cérébral aigu (risque listé dans les formes injectables et faisant partie d'un suivi particulier dans le PSUR) - Angine de poitrine (dans section 4.8 de Loxen IV) - Exposition pendant la grossesse - Réactions cutanées sévères (fait partie d'un suivi particulier) - Iléus paralytique/obstruction intestinale (section 4.8 du RCP de Loxen IV)

¹ Akerman G et al. F. [Pulmonary edema during calcium-channel blockers therapy: role of predisposing or pharmacologic factors?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:389-92.

² Vaast P et al. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; Report of five cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113:98-9

³ Le Ray C et al. Nifedipine or nicardipine in management of threatened preterm delivery: an observational populationbased study. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39:490-7

⁴ Chapuis C et al. Acute pulmonary edema during nicardipine and salbutamol therapy for preterm labor in twin pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005;34:493-6

⁵ Philippe HJ et al. Acute pulmonary edema occurred during tocolytic treatment using nicardipine in a twin pregnancy. Report of three cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2009;38:89-93.

⁶ Perbet S et al. Noninvasive ventilation for pulmonary edema associated with tocolytic agents during labour for a twin pregnancy. Can J Anaesth 2008;55:769-73

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), LOXEN a fait l'objet de 922 862 prescriptions (soit 157 103 prescriptions de LOXEN 20 mg et 765 759 prescriptions de LOXEN LP 50 mg).

LOXEN est majoritairement prescrit dans les hypertensions essentielles (primitives) (86% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{7,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 7 avril 2010 », la place de LOXEN 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 7 avril 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▀ Les spécialités LOXEN entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Les inhibiteurs calciques, dont LOXEN, sont des médicaments de première intention.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOXEN 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.

⁷ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

⁸ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

⁹ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.