



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

NITRIDERM TTS 5 mg/24 H, dispositif transdermique

B/30 (CIP : 34009 328 303 3 6)

NITRIDERM TTS 10 mg/24 H, dispositif transdermique

B/30 (CIP : 34009 328 305 6 5)

NITRIDERM TTS 15 mg/24 h, dispositif transdermique

B/30 (CIP : 34009 340 751 2 4)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	trinitrine
Code ATC (2013)	C01DA02 (dérivés nitrés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement préventif de la crise d'angor.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Dates des AMM initiales : NITRIDERM TTS 10 mg/24 h : 03/04/1985 NITRIDERM TTS 15 mg/24 h : 20/08/1996 NITRIDERM TTS 5 mg/24 h : 16/04/1984 3 variations cliniques portant sur différentes rubriques du RCP ont été déposées ANSM et sont en cours d'évaluation
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	C : Système cardio-vasculaire C01 : Médicaments en cardiologie C01D : Vasodilatateurs utilisés en cardiologie C01DA : Dérivés nitrés C01DA02 : trinitrine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 22 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de NITRIDERM TTS restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement préventif de la crise d'angor. »

03.2 Posologie

« Réservé à l'adulte.

Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique, bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue.

Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise.

La durée de l'intervalle libre est d'au moins 8 heures.

L'horaire des prises du traitement antiangineux associé (β bloquant et/ou antagoniste calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.

Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue.

Les horaires d'application et de retrait du dispositif transdermique doivent figurer clairement sur l'ordonnance.

La réponse aux dérivés nitrés varie d'un patient à l'autre et la dose efficace la plus basse doit être prescrite en début de traitement.

Le schéma thérapeutique est le suivant: mise en place d'un dispositif par jour, en commençant par le dispositif le moins dosé 5 mg/24 h par jour soit 0,2 mg par heure.

En cas d'efficacité insuffisante, la posologie sera augmentée à un dispositif transdermique 10 mg/24 h par jour, soit 0,4 mg par heure, puis si nécessaire à un dispositif transdermique 15 mg/24 h par jour, soit 0,6 mg par heure. »

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 (PSURs couvrant la période du 1^{er} septembre 2008 au 31 août 2014).

Depuis la commercialisation, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 12 440 000 patients-années.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- affections de la peau et du tissu sous-cutané (irritation cutanée, prurit, dermatite de contact, rash, érythème, sensation de brûlure de la peau, réaction cutanée),
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (notamment réaction au site d'application, érythème au site d'application, prurit au site d'application, rash au site d'application),
- affections du système nerveux et lésions (céphalées et sensations vertigineuses).

Au cours de la période couverte par les PSUR, certains événements ont fait l'objet d'une surveillance étroite sur demande des Autorités de Santé avec notamment : réactions allergiques (locales et généralisées) et urticaire, hypotension, syncope, œdème cérébral de haute altitude (en association avec un usage hors AMM), réactions anaphylactiques, syndrome de Stevens Johnson, nécrose épidermique toxique, éruption cutanée toxique.

Au cours de ces PSUR il a été observé :

- Réactions allergiques (locales et généralisées) et urticaire :

Lors du PSUR 7, 147 notifications avaient été identifiées sur la période (dont 8 graves) et 811 cumulativement (correspondant à 884 événements), dont 41 graves, 657 non graves ont été observés. Parmi les 884 événements, 805 (91%) correspondaient à des réactions locales au site d'application ou à de l'urticaire.

- Hypotension

Lors du PSUR 7, 24 notifications (dont 23 graves) avaient été identifiées sur la période et 75 cumulativement.

Lors du PSUR 8, 73 notifications ont été identifiées durant la période (dont 48 graves) et 361 cumulativement (dont 178 graves, 153 non graves et 30 de gravité inconnue).

- Syncope

Lors du PSUR 7, 5 notifications avaient été identifiées sur la période et 25 cumulativement.

Lors du PSUR 8, 24 notifications avaient été identifiées sur la période et 48 cumulativement (dont 30 graves).

- Œdème cérébral de haute altitude (en association avec un usage hors AMM)

Lors du PSUR 7, aucune notification n'avait été identifiée sur la période, ni cumulativement.

Lors du PSUR 8, une notification a été identifiée sur la période et n'a pas été considérée.

- Réactions anaphylactiques

Lors du PSUR 8, 2 notifications graves ont été identifiées sur la période et 24 cumulativement (dont 16 graves, 5 non graves, et 3 de gravité inconnue). Parmi les 24 notifications identifiées cumulativement, une notification de réaction anaphylactique (survenue avec de la trinitrine intraveineuse) a été considérée pertinente.

- Syndrome de Stevens Johnson, nécrose épidermique toxique, éruption cutanée toxique
- Lors du PSUR 8, 7 notifications graves (1 nécrose épidermique toxique, 1 érythème multiforme, 1 dermatite exfoliatrice, 2 dermites bulleuses et 2 éruptions cutanées toxiques) ont été identifiées sur la période, et 62 cumulativement, dont 33 graves et 4 de gravité inconnue.

A la date de clôture des PSUR 7 et 8, les données identifiées ont été considérées cohérentes avec le profil de tolérance de la trinitrine.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015, NITRIDERM TTS a fait l'objet de 128 884 prescriptions (71 242 prescriptions de NITRIDERM TTS 10 mg/24 H, 44 536 de NITRIDERM TTS 5 mg/24 H et 13 106 de NITRIDERM TTS 15 mg/24 H).

NITRIDERM TTS est majoritairement prescrit dans les cardiopathies artérioscléreuses (20% des prescriptions) et les angines de poitrine (17% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la crise d'angor et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 septembre 2010, la place de NITRIDERM TTS 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 22 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'angor constitue l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient en raison du risque de survenue de syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde).
- ▶ Les spécialités NITRIDERM TTS entrent dans le cadre d'un traitement préventif de la crise angineuse.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités constituent des traitements médicamenteux de deuxième intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NITRIDERM TTS reste important dans l'indication de l'AMM.

¹ Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381

² 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal.

³ HAS. Guide parcours de soin. Maladie coronarienne stable. Juillet 2014.

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.