

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
16 mars 2016

### *diltiazem*

#### **MONO-TILDIEM LP 200 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 335 722 8 0)

B/84 (CIP : 34009 372 298 1 4)

#### **MONO-TILDIEM LP 300 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 335 721 1 2)

B/84 (CIP : 372 299-8)

#### **BI-TILDIEM 90 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 363 444 9 5)

#### **BI-TILDIEM 120 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 363 442 6 6)

#### **TILDIEM 60 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 323 817 9 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	C08DB01 (Diltiazem)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>MONO-TILDIEM LP 200 mg et 300 mg, gélule à libération prolongée</u></b> « hypertension artérielle traitement préventif des crises d'angor stable »</p> <p><b><u>BI-TILDIEM 90 mg, comprimé enrobé à libération prolongée</u></b> « Traitement préventif des crises d'angor stable »</p> <p><b><u>BI-TILDIEM 120 mg, comprimé enrobé à libération prolongée et TILDIEM 60 mg, comprimé</u></b> « Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort, l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal. »</p>

## **01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

---

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : MONO-TILDIEM LP 200 mg, MONO-TILDIEM LP 300 mg : 16 octobre 1992 BI-TILDIEM 90 mg, BI-TILDIEM 120 mg : 10 août 1990 TILDIEM 60 mg : 02 mai 1979
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteur calciques C08D Inhibiteur calciques sélectifs à effet cardiaque direct C08DB Dérivé de la benzodiazépine C01DB01 Diltiazem

## **02 CONTEXTE**

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de TILDIEM, MONO-TILDIEM et BI-TILDIEM était important dans les indications de l'AMM.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

MONO-TILDIEM LP 200 mg et 300 mg, gélule à libération prolongée

« hypertension artérielle  
traitement préventif des crises d'angor stable »

BI-TILDIEM 90 mg, comprimé enrobé à libération prolongée

« Traitement préventif des crises d'angor stable »

BI-TILDIEM 120 mg, comprimé enrobé à libération prolongée et TILDIEM 60 mg, comprimé

« Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort, l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal. »

### **03.2 Posologie**

Cf. RCP

## **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

### **04.1 Efficacité**

Le laboratoire a fait état de deux méta-analyses dans l'angor stable et l'angor de Prinzmetal (Cucherat 2012<sup>1</sup> et Nishigaki 2010<sup>2</sup>). Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie dans l'hypertension artérielle.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

### **04.2 Tolérance**

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (4 PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mai 2012).

Ces 4 rapports de tolérance ne mettent pas en évidence de modification du profil de tolérance sur l'ensemble des spécialités à base de chlorhydrate de diltiazem. Aucun signal n'a été détecté pendant cette période de plus de 3 ans.

Les risques importants identifiés sont les suivants : l'hypersensibilité, les troubles cardiovasculaires à type de troubles du rythme ou de la conduction, l'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, les sujets âgés, les patients diabétiques avérés ou latents, les patients présentant une intolérance au galactose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, l'association avec le dantrolène en perfusion, les interactions avec les médicaments cardio-inhibiteurs, la ciclosporine A, les produits de contraste, et l'utilisation au long terme de diltiazem. Les utilisations chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante sont considérées comme des données manquantes. Tous ces risques sont décrits dans le RCP des produits de la gamme.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques :

- 4.3 *Contre-indications* : ajout d'associations contre-indiquées,
- 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* : ajout d'interactions et d'une précaution relative à l'augmentation possible de la glycémie (CCDS version 6 du 9 aout 2012),
- 4.5 *Interactions avec d'autres médicaments* : mise à jour selon le Thésaurus de janvier 2015,
- 4.8 *Effets indésirables* : ajout de l'hyperglycémie (CCDS version 6 du 9 aout 2012).

Deux demandes de modifications de l'information des RCP des spécialités Tildiem<sup>®</sup>, Bi-Tildiem<sup>®</sup> et Mono-Tildiem LP<sup>®</sup> ont été déposées auprès de l'ANSM. Elles concernent principalement la rubrique 4.5 avec l'ajout de l'interaction entre le diltiazem et l'aspirine, la phénitoïne et les produits de contraste.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

<sup>1</sup> Cucherat M et al. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. Am J Ther. 2012;19(4):269-80.

<sup>2</sup> Nishigaki K et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. Circ J. 2010 Sep;74(9):1943-50.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), TILDIEM a fait l'objet de 51 564 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), MONO TILDIEM a fait l'objet de 571 096 prescriptions. MONO TILDIEM est majoritairement prescrit dans les hypertension essentielles (62% des prescriptions).

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), TILDIEM a fait l'objet de 65 666 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle<sup>3,4,5</sup>, et l'angor<sup>6,7</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 mars 2011, la place de TILDIEM, MONO-TILDIEM et BI-TILDIEM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

3 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.

4 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.

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

6 "The task force on management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines of the management of stable angina pectoris". Eur Heart J 2006;27:1341-81.

7 National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina : FULL guideline draft (May 2011). NICE Guidance, site internet consulté le 14 mai 2012.

## **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 23 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1 Service Médical Rendu**

#### Hypertension artérielle

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

#### Angor

- L'angor chronique stable est l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Les spécialités TILDIEM, BITILDIEM et MONOTILDIEM sont des traitements à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récidives des crises angineuses.
- Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- Ces spécialités constituent des traitements médicamenteux de 2<sup>ème</sup> intention à utiliser en association aux bêtabloquants, lorsque les autres thérapeutiques anti-angineuses sont contre-indiquées ou insuffisamment efficaces.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### Angor de Prinzmetal

- L'angor de Prinzmetal correspond à une ischémie myocardique transmurale aiguë. Il s'agit d'un angor spontané susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- Les spécialités BI-TILDIEM 120 mg et TILDIEM 60 mg, sont utilisées dans le cadre d'un traitement préventif.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Les inhibiteurs calciques, dont BI-TILDIEM 120 mg et TILDIEM 60 mg, 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 TILDIEM, MONO-TILDIEM et BI-TILDIEM reste important dans les indications 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 les indications de l'AMM.**

#### **► Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### **► Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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 de traitement.